

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	27
4.2 Methodik.....	46
4.2.1 Fragestellung.....	46
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	51
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	57
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	89
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	90
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	93
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	123
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	268
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	343

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	343
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	343
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	343
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	344
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	344
4.3.2.1.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	347
4.3.2.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	347
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	347
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	347
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	348
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	349
4.3.2.2.4	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	349
4.3.2.2.5	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	350
4.3.2.2.6	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	351
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	351
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	351
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	352
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	352
4.3.2.3.4	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	352
4.3.2.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	353
4.3.2.3.6	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	353
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	353
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	353
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	355
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	380
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	381
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	381
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	381
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	381
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	382
4.6	Referenzliste.....	383
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		395
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		399
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		401
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		402
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		438
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		461

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)	32
Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	36
Tabelle 4-3: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte.....	48
Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	53
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Postmenopausale Patientinnen (A1 und B1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	98
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Postmenopausale Patientinnen (A1 und B1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	103
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungszeiten in der Studie MONARCH-2.....	108
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungszeiten in der Studie MONARCH-plus	108
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	126
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	127
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	132
Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	137
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	139
Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	142
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ...	146
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	149
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik	152
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)	155
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	156
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-plus – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)	158
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-plus – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	159
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	159
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	162
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	163
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	164
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus ...	166
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....	181
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) – MONARCH-2	182
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) – MONARCH-2.....	183
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT, EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	184
Tabelle 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	186
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-48: Ergebnisse für globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	188
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	190
Tabelle 4-50: Ergebnisse für globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	191
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	200
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	204
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	215
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	217
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	218
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	219
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	221
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	222
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse alkalische Phosphatase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	224
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	225
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	226
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2.....	227

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2	229
Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	231
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	241
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Infektionen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	243
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	244
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	245
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	246
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	247
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Alkalische Phosphatase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	248
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	249
Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus.....	250
Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	252
Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus	253
Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Meta-Analyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	270
Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte in der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	276
Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Metanalyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	279
Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte in der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	285
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	288
Tabelle 4-82 Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	294

Tabelle 4-83: Ergebnis des Heterogenitätstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	297
Tabelle 4-84 Ergebnis des Heterogenitätstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	303
Tabelle 4-85 Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	310
Tabelle 4-86 Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	311
Tabelle 4-87 Interagierende Subgruppen für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	319
Tabelle 4-88 Interagierende Subgruppen für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	320
Tabelle 4-89 Interagierende Subgruppen für die Symptomskala mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	322
Tabelle 4-90 Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	323
Tabelle 4-91 Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	324
Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien – verwendete Quellen im Dossier.....	343
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	344
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	345
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	345
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	346
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	346
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	348
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	349
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	349
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	350
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	352
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	352
Tabelle 4-104: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem,	

HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)	359
Tabelle 4-105: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	364
Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	381
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2	439
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-plus	449
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2	462
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-plus	474

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population; MONARCH-2).....	130
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2).....	131
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2).....	132
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population; MONARCH-plus)	133
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-plus).....	134
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-plus).....	134
Abbildung 4-8: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (basierend auf den prädefinierten Analysen gemäß Studienprotokoll) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Studienpopulation.	135
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	136
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	136
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2).....	141
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2).....	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-plus)	143
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-plus)	144
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	145

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	145
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2).....	150
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2).....	151
Abbildung 4-19: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	167
Abbildung 4-20: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	168
Abbildung 4-21: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	169
Abbildung 4-22: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	169
Abbildung 4-23: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	170
Abbildung 4-24: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	171
Abbildung 4-25: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	171
Abbildung 4-26: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	172
Abbildung 4-27: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	172
Abbildung 4-28: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	173
Abbildung 4-29: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) Studien	

MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	174
Abbildung 4-30: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	174
Abbildung 4-31: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	175
Abbildung 4-32: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	176
Abbildung 4-33: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	176
Abbildung 4-34: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	177
Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	177
Abbildung 4-36: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	178
Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	179
Abbildung 4-38: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	179
Abbildung 4-39: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	193
Abbildung 4-40: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	194
Abbildung 4-41: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	194
Abbildung 4-42: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) Studien	

MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	195
Abbildung 4-43: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	195
Abbildung 4-44: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	196
Abbildung 4-45: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	197
Abbildung 4-46: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	197
Abbildung 4-47: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	198
Abbildung 4-48: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	199
Abbildung 4-49: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	199
Abbildung 4-50: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	200
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2.....	206
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2.....	207
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2.....	208
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2.....	209

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2	210
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2	211
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2.....	212
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2.....	213
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2.....	214
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2.....	215
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus	233
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus	234
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus	234
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus	235
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus	236
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus	237
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus	238
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus	239

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus	240
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus	241
Abbildung 4-71: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	256
Abbildung 4-72: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	256
Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	257
Abbildung 4-74: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	257
Abbildung 4-75: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	258
Abbildung 4-76: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	258
Abbildung 4-77: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	259
Abbildung 4-78: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	259
Abbildung 4-79: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	260
Abbildung 4-80: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	261
Abbildung 4-81: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	261
Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	262
Abbildung 4-83: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	262
Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	263
Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	265
Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: CTCAE-Grad ≥ 3 : SMQ durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	266
Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie) ..	305
Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie) ..	306
Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	306
Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)	307
Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	308

Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	308
Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	309
Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	312
Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	312
Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	313
Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	313
Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline: Nein Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	314
Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline: Ja Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	314
Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	315
Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	315
Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	316

Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	316
Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	317
Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	317
Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	318
Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	318
Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	321
Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	321
Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	325
Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	325
Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	326
Abbildung 4-113: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	327

Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	327
Abbildung 4-115: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	328
Abbildung 4-116: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	328
Abbildung 4-117: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	329
Abbildung 4-118: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	329
Abbildung 4-119: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	330
Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	330
Abbildung 4-121: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	331
Abbildung 4-122: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	331

Abbildung 4-123: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	332
Abbildung 4-124: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	332
Abbildung 4-125: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	333
Abbildung 4-126: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	333
Abbildung 4-127: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	334
Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	334
Abbildung 4-129: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)	335
Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	335
Abbildung 4-131: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	336

Abbildung 4-132: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	336
Abbildung 4-133: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Sensitivität gegenüber endokriner Therapie: Primäre Resistenz Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	337
Abbildung 4-134: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Sensitivität gegenüber endokriner Therapie: Sekundäre Resistenz Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie).....	337
Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	338
Abbildung 4-136: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	338
Abbildung 4-137: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	339
Abbildung 4-138: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	339
Abbildung 4-139: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	340
Abbildung 4-140: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 Studien	

MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	340
Abbildung 4-141: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	341
Abbildung 4-142: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	341
Abbildung 4-143: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	342
Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie).....	342
Abbildung 4-145: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2.....	448
Abbildung 4-146: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte-A.....	459
Abbildung 4-147: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte-B.....	460

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A1	Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie)
AI	Aromataseinhibitor
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
B1	Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie)
BICR	Verblindeter unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body Mass Index
BPI	Fragebogen Schmerz (Brief Pain Inventory)
bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSCO	Chinese Society for Clinical Oncology
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D. h.	Das heißt
DFI	Disease -Free Interval
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)

Abkürzung	Bedeutung
ET	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Ggf.	Gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor/Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
I. d. R.	In der Regel
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interaktives Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LLT	Lower Level Term
LY2835219	Abemaciclib
m	Meter
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patientinnen (mit Ereignis)
N	Gesamtzahl Population/Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse
NB	Nicht berechnet
n.d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer (Nonsteroidal Aromatase Inhibitor)
nZP	Nichtzielpopulation
OR	Odds Ratio
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q	Quartil
Q12H	Alle 12 Stunden
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)
QLQC30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)
RANK-L	Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT-Analyse Set	Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SP	Studienpopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TMK	Tumorregister Mammakarzinom

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
Z. B.	Zum Beispiel
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZP	Zielpopulation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet [AWG] B)¹.

Im oben genannten AWG für Abemaciclib liegen bereits zwei Nutzenbewertungen vor [1, 2]. Für das AWG B erfolgte im Jahr 2018 eine erste Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), deren zugehöriger Beschluss für die Teilpopulationen a1, b1 und b2 befristet war [2]. Nach Ablauf der Befristung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) im Jahr 2020 neue Evidenz gemäß den Befristungsaufgaben auf Basis reifer Daten der Studie MONARCH-2 zum Gesamtüberleben sowie Daten zur fortlaufenden Erhebung weiterer Endpunkte wie z. B. zu Symptomatik und Sicherheit vor. In der dazugehörigen Nutzenbewertung hat der G-BA für die Teilpopulation b1 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben [1]. Des Weiteren erfolgte im Beschluss zur Neubewertung eine erneute Befristung für die Teilpopulationen a1 und b1 [1], die auf Antrag des pU bis zum 01.12.2021 verlängert wurde [3]. Der G-BA hat den jüngsten Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vom 01.04.2021 für folgende Patientengruppen befristet [3]:

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie [4].

Als Grund für die Befristung des Beschlusses vom 03.09.2020 nannte der G-BA die im Dossier vom 12.03.2020 nicht dargestellte „Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung“ der Studie MONARCH-plus.

Im Zusammenhang mit einer erneuten Einreichung nach Fristablauf führt der G-BA zudem aus, dass eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MONARCH-plus

¹ Weiteres nicht die vorliegende Nutzenbewertung betreffendes AWG ist: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

und MONARCH-2 zu prüfen und – sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen – im Dossier vorzulegen sei [5]. Hierzu könne für die Studie MONARCH-2 der finale Datenschnitt herangezogen werden, der auch der zuvor durchgeführten Nutzenbewertung von 2020 zugrunde lag.

Im vorliegenden Modul erfolgt die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant folgt Lilly hinsichtlich der Wahl der ZVT dem G-BA und wählt aus den vom G-BA genannten Optionen [6] (siehe Tabelle 4-4) Fulvestrant als geeignete ZVT.

Wie vom G-BA im Rahmen der Befristung gefordert, wird die Evidenzbasis in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Studien MONARCH-2, MONARCH-plus und deren meta-analytische Zusammenfassung gebildet. Letztere wird hierbei für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Datenquellen

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmenintern vorliegende Informationen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Literaturdatenbanken, Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA durchsucht.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den zwei randomisierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung relevanten Studien wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt:

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in Frage kommen: Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [7].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [7]. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg in monatlichen Abständen. Zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis soll eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden [8].

Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 08.01.2021 bzw. der Information zur Änderung der ZVT vom 30.09.2021 [6, 9] wurde für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen sowohl als initiale endokrine Therapie wie auch nach vorangegangener Therapie eine endokrine Therapie mit Fulvestrant als eine ZVT-Option zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs genannt und wird entsprechend als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der postmenopausalen Frauen herangezogen.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [10, 11] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel [i. d. R.] bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Standard entsprechen. Zudem werden Studien eingeschlossen, zu welchen ein ausführlicher Ergebnisbericht, beispielsweise aus einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank vorliegt. Publikationstypen, die nicht als ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen werden, wie zum Beispiel (z. B.) Konferenzabstracts, Reviews oder Kommentare, fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht ein.

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

Zur Bewertung der in der vorliegenden Nutzenbewertung diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt einzeln für die zwei betrachteten Teilpopulationen a1 und b1.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, werden, sofern möglich, Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich wurden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-rank-p-Wert $<0,05$), wird das KI herangezogen.

Die für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 identifizierten Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sind für die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse hinreichend geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen.

Die Studie MONARCH-2 liefert die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext die aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib. Gemäß dem Beschluss über die Befristung der vorigen Nutzenbewertung soll dennoch eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus geprüft werden [4]. Daher wird im vorliegenden Dossier

eine meta-analytische Zusammenfassung geprüft und durchgeführt und die Heterogenität anhand eines Heterogenitätstests (Cochrans's Q Test, I^2) untersucht. Zeigt sich dabei über verschiedene Endpunkte hinweg ein homogenes Bild, so wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit und der Durchführbarkeit der Meta-Analyse ausgegangen.

Liegt dies vor, so wird durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT der Evidenzgrad auf 1a erhöht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden in diesem Fall die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Die Meta-Analyse wird anhand der aggregierten Daten der beiden Studien durchgeführt. Sollte aufgrund von Heterogenität keine meta-analytische Zusammenfassung der Studien möglich sein, wird die Studie MONARCH-2 als führend betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Wenn Endpunkte nur in einer der beiden Studien erhoben wurden, das heißt (d. h.) keine Meta-Analyse möglich war, dann wurde die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Hierbei wurden die im Studienprotokoll berichteten Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierten Subgruppenanalysen berücksichtigt. Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen (Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierte Subgruppen) post-hoc für die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse analysiert. Zusätzlich wird eine Subgruppenanalyse zu einer vorangegangenen antiöstrogenen Therapie durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Studien sind zum einen die für die europäische Zulassung relevante Studie MONARCH-2, die bereits im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2020 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die für China zulassungsrelevante Studie MONARCH-plus. Beide Studien vergleichen die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen von doppelblinden Phase-III-Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) herangezogen, die anhand der aggregierten Daten der beiden genannten Studien durchgeführt wurde. Wenn Endpunkte nur in einer der beiden Studien erhoben wurden, d. h. keine Meta-Analyse möglich war, dann wurde die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie
- postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 auf Endpunktebene.

Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
A1	HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹ HR: 0,604 [0,488;0,748], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ² HR: 0,730 [0,562;0,947], 0,0175	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,878 [0,593;1,299], 0,5141	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ HR: 2,301 [1,358;3,899], 0,0020	
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 1,038 [0,675;1,595], 0,8654	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,811 [0,601;1,094], 0,1700	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3916	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,545 [0,342;0,869], 0,0108	
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,687 [0,454;1,040], 0,0760	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,572 [0,388;0,843], 0,0048	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,660 [0,459;0,950], 0,0252	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,483 [0,332;0,701], <0,001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,501 [0,278;0,904], 0,020	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,165 [0,761;1,785], 0,488	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 2,346 [0,760;7,239], 0,128	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,95 [0,70;1,28], 0,7224	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,981 [0,726;1,325], 0,8985	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,94 [0,56;1,56], 0,8043	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,40;0,85], 0,0042	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,39;0,85], 0,0051	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,900 [0,628;1,288], 0,5644	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,766 [0,546;1,075], 0,1229	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,793 [0,521;1,207], 0,2787	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,863 [0,597;1,246], 0,4313	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,773 [0,547;1,094], 0,1460	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,565 [0,402;0,796], 0,0011	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 0,867 [0,548;1,370], 0,542	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 0,996 [0,559;1,775], 0,987	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 0,992 [0,314;3,129], 0,987	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 1,070 [0,580;1,975], 0,827	
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,048 [1,270;3,300], 0,0033	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3	Meta-Analyse ¹ HR: 3,496 [2,533;4,826], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,417 [1,074;5,435], 0,0329	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 3,512 [1,679;7,347], 0,0009	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥3: HR: 11,524 [4,217;31,489], <0,0001	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,694 [1,196;2,399], 0,0030 Meta-Analyse ¹	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,614 [0,888;7,695], 0,0810 Meta-Analyse ¹ schwerwiegend: HR: 2,805 [0,547;14,391], 0,2163	
PT Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 7,845 [5,612;10,966], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 18,30 [2,51;133,70], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,29 [0,66;7,99], 0,1812	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,42 [0,38;5,26], 0,5945	
Pneumonitis	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,713 [0,324;9,063], 0,5266	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,687 [1,124;6,424], 0,0263 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 2,00 [0,22;17,92], 0,5267	
<p>Datenschnitt: 20.06.2019</p> <p>1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus</p> <p>2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich.</p> <p>3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Venöse Thromboembolien wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
B1	HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹ HR: 0,455 [0,336;0,617], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ² HR: 0,497 [0,356;0,694], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,634 [0,389;1,035], 0,0684	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Belegs
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ HR: 1,269 [0,662;2,435], 0,4733	
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 0,795 [0,462;1,370], 0,4093	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,664 [0,457;0,964], 0,0314	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,580 [0,282;1,192], 0,1384	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,570 [0,313;1,036], 0,0651	
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,589 [0,343;1,011], 0,0550	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,511 [0,303;0,861], 0,0116	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,450 [0,283;0,715], 0,0007	
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,851 [0,475;1,526], 0,592	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,714 [0,248;2,057], 0,531	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,071 [0,606;1,894], 0,820	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 1,565 [0,327;7,495], 0,572	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,74 [0,49;1,14], 0,1710	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,756 [0,494;1,156], 0,1964	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 1,10 [0,47;2,60], 0,8272	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,89 [0,55;1,45], 0,6316	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,88 [0,54;1,43], 0,5958	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,615 [0,403;0,936], 0,0234	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,695 [0,444;1,089], 0,1123	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,532 [0,318;0,889], 0,0160	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,497 [0,305;0,809], 0,0050	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,741 [0,480;1,145], 0,1776	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3913	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 1,103 [0,586;2,074], 0,763	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 1,525 [0,672;3,457], 0,309	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 1,471 [0,311;6,949], 0,627	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 0,621 [0,264;1,462], 0,270	
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,023 [0,564;1,855], 0,9407	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse ¹ HR: 2,794 [1,762;4,429], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,878 [0,524;6,724], 0,3331	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 3,529 [1,021;12,194], 0,0463	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 20,30 [2,79;147,50], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,92 [0,08; 10,18], 0,9473	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,943 [1,164;3,245], 0,0111 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,05 [0,34;3,27], 0,9263 MONARCH-2 ⁴	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	schwerwiegend: HR: 1,09 [0,35;3,37], 0,8834	
PT Diarrhoe	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 8,27 [4,97;13,74], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,59 [0,10;3,59], 0,5661	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,19 [0,04;1,07], 0,0366	
Venöse Thromboembolie	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 1,91 [0,42;8,71], 0,3931 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,10 [0,25;17,69] 0,4845 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,89 [0,09;8,72] 0,9190	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,89 [0,27;2,86], 0,8399	
<p>Datenschnitt: 20.06.2019</p> <p>1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus</p> <p>2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich.</p> <p>3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Pneumonitis wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Mortalität:***Gesamtüberleben***

Die Meta-Analyse der beiden „Intention to Treat (ITT)-Populationen“ der präsentierten Studien belegt unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant; das Risiko zu versterben war um fast 28% reduziert. Aufgrund der konsistenten Behandlungseffekte der ITT-Population zu den beiden betrachteten Teilpopulationen (A1 und B1) und der sich hieraus ergebenden besonderen Datenlage lässt sich der beobachtete Behandlungseffekt der ITT-Population auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen übertragen und die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Meta-Analyse können in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen herangezogen werden.

Die meta-analytische Zusammenfassung beider Studien ergab in der Teilpopulation A1 einen numerischen Vorteil einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant mit einem nahezu identischen Punktschätzer wie in der Auswertung anhand der ITT-Population. In der Teilpopulation B1 war ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zu verzeichnen mit einem ebenfalls ähnlichen Punktschätzer wie in der Auswertung der ITT-Population. Der Vorteil einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant spiegelte sich auch im medianen Gesamtüberleben wider, das in der Studie MONARCH-2 im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm in der Teilpopulation A1 im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 6,71 Monate und in der Teilpopulation B1 um 14,04 Monate verlängert war. Dies entspricht einem bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen. Das mediane Überleben war in der Studie MONARCH-plus aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

Anhand der Daten der Meta-Analyse lässt sich insgesamt auf Basis des Behandlungseffekts der ITT-Population beider Studien sowie der hierzu konsistenten Effekte in der jeweiligen Teilpopulation, welche sich in einem der ITT-Population nahezu identischen Punktschätzer widerspiegeln, in dieser besonderen Datenlage für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die **Teilpopulation B1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT nachweisen. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer.

Morbidität:***Progressionsfreies Überleben***

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse war in der Teilpopulation A1 das progressionsfreie Überleben unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant verlängert im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant und das Risiko für einen Progress um fast 40% reduziert. In der Teilpopulation B1 waren ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil

zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und eine Reduktion des Risikos für einen Progress um fast 55% zu verzeichnen.

Basierend auf der Meta-Analyse wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die **Teilpopulation A1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression, die sich auch in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 5,36 Monate in der Studie MONARCH-2 und 5,7 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelte. Für die **Teilpopulation B1** wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression (Verlängerung der medianen Ereigniszeit: MONARCH-2: 9,3 Monate, MONARCH-plus: 10,2 Monate).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-2 erhoben. In der Studie MONARCH-2 war in der Teilpopulation A1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie um 3,68 Monate verlängert, der Unterschied in den Behandlungsrmen war statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant um 27% reduziert. In der Teilpopulation B1 waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant. Das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses war um 50% reduziert, die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 10,55 Monate verlängert. Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigt sich sowohl für Patientinnen der Teilpopulation A1 als auch für Patientinnen der Teilpopulation B1 als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer erheblichen Vermeidung von unerwünschten Ereignissen.

Anhand der Daten der Studie MONARCH-2 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Für Patientinnen der **Teilpopulation B1** kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet werden. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die während einer Chemotherapie auftreten können.

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTCQLQ-C30 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität) und EORTC-QLQ-BR23 (standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität) sowie dem mBPI-sf (Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory) erhoben. Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde sowohl in der Studie MONARCH-2 als auch in der Studie MONARCH-plus erhoben und meta-analytisch ausgewertet, die Instrumente EORTC-QLQ-BR23 und mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) wurden nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich war.

Insgesamt ergab sich lediglich in der Skala Diarrhoe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein statistisch signifikanter Nachteil für die Teilpopulation A1. Demgegenüber standen mehrere statistisch signifikante Vorteile für Patientinnen der Teilpopulation A1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (EORTC-QLQ-C30: Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich). In der Teilpopulation B1 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, jedoch statistisch signifikante Vorteile in den Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz des EORTC-QLQ-C30.

Für beide Teilpopulationen zeigt sich der Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung. In der Gesamtschau ergibt sich folgender Zusatznutzen:

Für die **Teilpopulation A1** ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 lässt sich basierend auf der Studie MONARCH-2 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten. Für den mBPI-sf ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die **Teilpopulation B1** kann basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Basierend auf der Studie MONARCH-2 ist für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen und den mBPI-sf ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) erhoben. Da dieser Endpunkt nur in der Studie MONARCH-2 erhoben wurde, war eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich.

Beim Endpunkt Gesundheitszustand lagen in der Studie MONARCH-2 in der Teilpopulation A1 statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant vor. In der

Teilpopulation B1 gab es in der Studie MONARCH-2 keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und dem Placebo+Fulvestrant-Arm.

Anhand der Daten der Studie MONARCH-2 ergibt sich in der Gesamtschau in der **Teilpopulation A1** im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Für die **Teilpopulation B1** ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Da der EORTC-QLQ-B23 nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, war eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich.

Zusammenfassend zeigten sich für fünf der betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) für Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1 jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für die vier betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23-Fragebogens ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse ergibt sich anhand des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-B23 ist, basierend auf den Daten der Studie MONARCH-2, für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen der Meta-Analyse zeigen, dass in der **Teilpopulation A1** häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 auftraten. Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente bzw. zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI), z B. Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad), Diarrhoe (jeglicher Schweregrad, CTCAE-Grad ≥ 3) und durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

In der **Teilpopulation B1** wurden – basierend auf den Auswertungen der Meta-Analyse – unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-

Grad ≥ 3 und zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet. UESI wie Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad), Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) und Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht der (CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für beide Teilpopulationen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant verzerrt sind.

Durch die für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführten Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden insbesondere solche erfasst, die früh im Rahmen einer Therapie auftreten; hierbei handelt es sich häufig um unerwünschte Ereignisse, die nicht von langer Dauer und gut kontrollierbar sind (z. B. Diarrhoe). Die dargestellten Nachteile müssen demnach nicht notwendigerweise eine dauerhafte Belastung für die Patientin bedeuten. Auch zeigt sich trotz der erhöhten Toxizität keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. Symptomatik, diese besserte sich sogar teilweise unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [7]. Die Therapie dieser Patientinnen ist palliativer Natur [12-14]. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine längere krankheitsfreie Zeit und das Hinauszögern einer Chemotherapie unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sowohl in der **Teilpopulation A1** als auch in der **Teilpopulation B1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur ZVT. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den unerwünschten Ereignissen in der Regel um vorübergehende Ereignisse, die gut in den Griff zu bekommen sind und die keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich sowohl in der patientenberichteten Symptomatik

als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante, bedeutsame Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, die den Wert der gewonnenen Überlebenszeit unterstreichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Studienpopulation lässt sich mit den Patientinnen in der deutschen Zielpopulation vergleichen. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

Die Studie MONARCH-plus wurde vorwiegend in China durchgeführt, daher ergeben sich bezüglich der Patientencharakteristika Unterschiede im Vergleich zur Studie MONARCH-2. Die Behandlung von Patienten in China richtet sich nach der aktuellen Leitlinie der Chinese Society for Clinical Oncology (CSCO), die – wie die deutsche Leitlinie – eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung empfiehlt. Die Angaben der Leitlinie der CSCO sind über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien.

Grundsätzlich liefert die Studie MONARCH-2 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext, die Resultate der Studie MONARCH-plus sind jedoch in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar.

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.

Abemaciclib (Verzenios®) ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [7].

Für die initiale Nutzenbewertung von Abemaciclib wurde das AWG in folgende Teilanwendungsgebiete unterteilt:

AWG A: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (nicht Gegenstand der vorliegenden Dossiereinreichung).

AWG B: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das AWG B (Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant).

Die initiale Nutzenbewertung zu Abemaciclib im AWG B in Kombination mit Fulvestrant wurde mit dem G-BA-Beschluss vom 02.05.2019 abgeschlossen [15]. Der Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung zu Abemaciclib im AWG B der Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfolgte am 03.09.2020 und wurde bis zum 01.06.2021 zeitlich in seiner Geltungsdauer für folgende zwei Teilpopulationen befristet:

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie [4].

Als Grund für die Befristung des Beschlusses vom 03.09.2020 nannte der G-BA die im Dossier vom 12.03.2020 nicht dargestellte „Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung“ der Studie MONARCH-plus. Der G-BA führte zudem aus, dass finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie MONARCH-plus im November 2020 zu erwarten wären [4]. Da es sich bei der Studie MONARCH-plus um eine eventgetriebene Studie handelt, sind Angaben zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts jedoch immer mit Unsicherheit behaftet, so dass am 01.04.2021 auf Antrag des pU eine Verlängerung der Befristung seitens G-BA bis zum 01.12.2021 beschlossen wurde, um eine Einbeziehung der finalen Studienergebnisse der Studie MONARCH-plus in die Nutzenbewertung von Abemaciclib nach Fristablauf zu ermöglichen [3].

Im Zusammenhang mit einer erneuten Einreichung nach Fristablauf führt der G-BA zudem aus, dass eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MONARCH-plus und MONARCH-2 geprüft und – sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen – im Dossier vorzulegen sei [5]. Hierzu könne für die Studie MONARCH-2 der finale Datenschnitt herangezogen werden, der auch der zuvor durchgeführten Nutzenbewertung von 2020 zugrunde lag.

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe

Tabelle 4-3). Es erfolgt eine getrennte Darstellung und Auswertung der Ergebnisse für die vom G-BA genannten Teilpopulationen a1 und b1. Wie vom G-BA gefordert, wird die Evidenzbasis dabei durch die Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sowie einer Meta-Analyse aus beiden Studien gebildet. Den Anforderungen des G-BA aus der Befristung vom 30.09.2020 kommt der pU hiermit nach, auch wenn sich weiterhin zeigt, dass die Studie MONARCH-2 die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext die aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib liefert.

Für prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie oder mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulationen a2 und b2) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 03.09.2020 keine Befristung ausgesprochen. Es wird in der vorliegenden Dossiereinreichung geprüft, ob aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz als jene, welche bereits im Dossier vom 12.03.2020 dargestellt wurde, für diese Teilpopulationen vorliegt. Wenn dies nicht der Fall ist, wird auf die erneute Darstellung dieser Population verzichtet.

Tabelle 4-3: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zu objektiver Progression bzw. Tod
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
Symptomatik: EORTC-QLQC30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“	Zeit bis zur Verschlechterung
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse aller Grade	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Endpunkt	Auswertung
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente bzw. Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala	

Im Zuge eines Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-324) vom 08.01.2021, bzw. im Rahmen eines Schreibens des G-BA vom 30.09.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-322-z), wurde durch den G-BA die folgende ZVT für die Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs festgelegt [6, 9]:

Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung (2021-B-322-z)
a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol • Letrozol • Fulvestrant • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen • Anastrozol • Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung • Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung • Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung (2021-B-322-z)
	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2	

Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider [9].

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie, sowie postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wählt Lilly die ZVT **Fulvestrant**.

Die Teilpopulationen der prä-/perimenopausalen Frauen sind nicht von der Befristung umfasst.

Basis für die europäische Zulassung des AWG B war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL). Die Studie MONARCH-2 untersucht Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs² und wurde bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens aus 2020 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [4].

Zusätzlich werden im vorliegenden Dossier, wie vom G-BA gefordert, die finalen Studienergebnisse der randomisierten und kontrollierten (Placebo+Fulvestrant) Phase-III-Studie MONARCH-plus dargestellt, einer Zulassungsstudie für China. Die Studie MONARCH-plus umfasst zwei Kohorten und wurde mit einer kürzeren Beobachtungsdauer als

² Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30.03.2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin-Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen behandelt [16]

die Studie MONARCH-2 nahezu ausschließlich in Asien (China) durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist Kohorte B relevant, die die Wirksamkeit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegen Placebo plus Fulvestrant untersucht.

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird eine Meta-Analyse der beiden Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus dargestellt.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Es wird ausschließlich nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich mit der ZVT ermöglichen; eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wird nicht durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in Frage kommen: Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [7].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [7]. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg in monatlichen Abständen. Zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis soll eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden [8].

Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA--Beratungsgespräch vom 08.01.2021 bzw. der Information zur Änderung der ZVT vom 30.09.2021 [6, 9] wurde für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen sowohl als initiale endokrine Therapie wie auch nach vorangegangener Therapie eine endokrine Therapie mit Fulvestrant als eine ZVT-Option zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs genannt und wird entsprechend als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der postmenopausalen Frauen herangezogen.

Die ZVT für prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie oder mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulationen a2 und b2), die nicht von der Befristung umfasst sind, beruht auf dem G-BA-Beratungsgespräch vom 11.12.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-245) [17]. Lilly folgt hinsichtlich der Wahl der ZVT formal dem G-BA, sieht jedoch als initiale endokrine Therapie auch Fulvestrant als geeignete ZVT an. Eine Begründung dafür ist im Dossier vom 12.03.2020 ausführlich dargestellt [18, 19].

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [10, 11] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, i. d. R. bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard entsprechen. Zudem werden Studien eingeschlossen, zu welchen ein ausführlicher Ergebnisbericht, beispielsweise aus einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank, vorliegt. Publikationstypen, die nicht als ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen werden, wie z. B. Konferenzabstracts, Reviews oder Kommentare, fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht ein.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patientenpopulation	Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Andere Karzinome, betroffene Organe und Erkrankungen	Andere Patientenpopulation
Intervention	Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß Fachinformation [7]	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Intervention
Vergleichstherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bei prä-/perimenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> - als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion sowie Fulvestrant - Letrozol - nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes 2) Bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> - als initiale endokrine Therapie: Fulvestrant - nach vorangegangener endokriner Therapie: Fulvestrant 	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der folgenden Kategorien werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	Keine RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
Publikationstyp ^a	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder kein Registereintrag mit Ergebnis verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	Anderer Publikationstyp

a: Das Durchsuchen der Cochrane-Datenbank liefert auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Solche Registereinträge zu relevanten Studien wurden mit den Ergebnissen der Studienregistersuche abgeglichen, darüber hinaus aber auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen, da diesen kein entsprechender Volltext zugrunde liegt.
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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 für das zu bewertende Arzneimittel Abemaciclib wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wird eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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/arsneimittel-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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Abemaciclib wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgt in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (Suchportal der World Health Organization [WHO]: <https://trialsearch.who.int/>) sowie EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu). Die individuell adaptierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der 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 –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 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

³ 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

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Abemaciclib, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Dies wird unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem Studienpool abgeglichen und neue, für die Fragestellung relevante Studien werden entsprechend im Studienpool aufgenommen.

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 hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F

dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ 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.

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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 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.

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

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.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Menopause
- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (BMI)
- Land
- Startdosis (Abemaciclib)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Art der Erkrankung
- Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, werden, sofern möglich, Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich wurden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-rank-p-Wert <0,05), wird das KI herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib erfolgt für die folgenden zwei Populationen: postmenopausale Patientinnen getrennt nach Therapielinien unter Heranziehen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte (a1: postmenopausale Patientinnen ohne initiale endokrine Therapie sowie b1: postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vortherapie):

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben⁷
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik:
 - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
 - mBPI-sf
 - Gesundheitszustand:
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse aller Grade
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente
 - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI); jeweils nach Schweregraden (jeglicher Grad, CTCAE-Grad ≥ 3 , CTCAE-Grad < 3 , schwerwiegend)
 - Neutropenie
 - Infektionen
 - Diarrhoe
 - Kreatinin im Blut erhöht

⁷ Da die zur Nutzenbewertung herangezogenen RCT so geplant wurden, dass sie einen Effekt für die ITT-Population, jedoch nicht für die kleineren Teilpopulationen A1 bzw. B1 detektieren können, wird für diesen Endpunkt zusätzlich das Ergebnis der ITT-Population dargestellt.

- Alanin-Aminotransferase erhöht
- Aspartat-Aminotransferase erhöht
- Alkalische Phosphatase erhöht
- Bilirubin im Blut erhöht
- Pneumonitis
- Venöse Thromboembolie
- Unerwünschte Ereignisse nach standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ):
durch Arzneimittel bedingte Erkrankung der Leber

Zusätzlich werden bei den unerwünschten Ereignissen die Systemorganklassen (SOC) und/oder Preferred Terms (PT) für die häufig auftretenden unerwünschten Ereignisse gemäß der in Abschnitt 4.3.1.3.1 genannten Anforderungen ausgewertet. Die Darstellung der häufigen unerwünschten Ereignisse erfolgt in Anhang 4-G, falls diese nicht gesondert zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und ist für das in diesem Dossier beschriebene AWG obligat. Das Gesamtüberleben wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [20-22].

Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs ohne Perspektive auf Heilung. Es gibt jedoch einige Faktoren, die die Aussagekraft und die Anwendbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben bei solchen Erkrankungen beeinflussen:

Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt im Allgemeinen je nach Quelle zwischen 24 und 36 Monaten [23, 24] [12] und unter Behandlung mit Cyclin-abhängigen Kinase (CDK4/6)-Inhibitoren ca. 46 Monate [25]. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [26].

Aufgrund des relativ langen medianen Überlebens von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten diese Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung i. d. R.

mehrere Therapielinien (im Mittel ≥ 5) [27]. Folglich besteht das Risiko, dass individuelle und sequenzielle Folgetherapien den Effekt einer konkreten Studienmedikation auf das Gesamtüberleben verwässern können; auch die Zulassungsbehörde weist darauf hin, dass weitere Therapielinien einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben können [22]. Zudem geben die aktuellen Behandlungsleitlinien aufgrund der wachsenden Zahl an Behandlungsoptionen, individueller Krankheitsverläufe und mangelnder Evidenz zur optimalen Therapiefolge im fortgeschrittenen Stadium keine einheitliche Therapiesequenz vor [12-14].

Morbidität

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich ein Patient mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs befindet, werden in klinischen Studien der Onkologie neben dem Endpunkt Mortalität insbesondere auch Endpunkte zur Morbidität berücksichtigt. Das Erfassen von Morbiditätsendpunkten ermöglicht die Darstellung und Quantifizierung der durch die Erkrankung bedingten Beschwerden, Komplikationen und Folgebehandlungen [20, 28].

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Randomisierung in einer klinischen Studie und dem objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder dem Eintreten des Todes eines Patienten aus jeglicher Ursache definiert [22, 29]. Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da eine Verbesserung/Verzögerung und/oder Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [30]. Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression hat unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten, selbst wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [28]. Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und/oder das Hinauszögern von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen sind Beispiele für den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für einen Patienten haben kann [28, 31, 32]. Zudem zeigen mehrere Untersuchungen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [33-36], einen Parameter, der als eindeutig patientenrelevant angesehen wird (siehe weiter unten). Zusätzlich ist die Tumorprogression mit einem möglichen negativen Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patienten verbunden [37].

Das progressionsfreie Überleben ist in der Onkologie ein anerkannter primärer Endpunkt in klinischen Studien und wird von den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) in den USA und der EMA als patientenrelevanter Nachweis eines Nutzens angesehen. Sowohl EMA als auch FDA sind auf dem Gebiet der Onkologie bereits seit dem Ende des vergangenen Jahrhunderts zunehmend dazu übergegangen, Arzneimittel u. a. auch auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zuzulassen [38-42].

Die Erhebung der Progression über bildgebende Verfahren geschieht mit der Intention, einen Fortschritt der Erkrankung und eine Resistenzentwicklung gegenüber der gerade angewendeten

Therapie so früh wie möglich zu erkennen. Die Tumorbewertung nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien gilt als objektiv und robust [43-45]. Bei Identifikation eines Progresses wird davon ausgegangen, dass die bestehende Therapie den Krebs nicht mehr ausreichend kontrolliert und eine Intensivierung oder ein Wechsel der Therapie erforderlich ist [12-14]. Durch einen Therapiewechsel kann das Tumorwachstum so im Idealfall frühzeitig gehemmt werden. Im fortgeschrittenen Stadium ist ein Progress z. B. häufig mit der Zunahme oder Neubildung von Metastasen assoziiert. Fernmetastasen können beim Brustkrebs in fast allen Regionen des Körpers auftreten [14]. Besonders häufig sind das Skelett, die Leber und die Lunge sowie das Gehirn betroffen. Metastasen im Skelett betreffen oftmals die Wirbelsäule und sind neben dem Risiko für Brüche mit erheblicher Belastung durch Schmerzen verbunden [46, 47]. In der klinischen Praxis fordern die aktuellen Leitlinien bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eine engmaschige Kontrolle von Metastasen mit bildgebenden/radiologischen Verfahren [12-14]. Auf diese Weise sollen beispielsweise stabilitätsgefährdete Areale im Skelett rechtzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von isolierten Hirnmetastasen empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion [12, 14], welche eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellt. Demzufolge kann der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wurde, zur Vermeidung von Symptomen und Folgeschäden führen.

Bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium sind die primären Therapieziele, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine möglichst lange Symptombefreiheit und der Erhalt der Lebensqualität [13, 14]. Ein möglichst langes progressionsfreies Intervall bedeutet gleichzeitig die Nichtzunahme von tumorassoziierten Symptomen, welche die Lebensqualität dramatisch einschränken können. In einer retrospektiven Studie wurde die Symptomlast und Einschränkung der Lebensqualität von Patientinnen mit einem HER2-negativen metastasierten Brustkrebs nach einem Progress in der ersten und zweiten Therapielinie untersucht [35]. Die Autoren schlussfolgern, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik besteht. Ein progressionsbedingter Wechsel der Therapie geht häufig mit zusätzlichen Nebenwirkungen einher. Eine systematische Analyse von Studien mit Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs zeigt, dass die Lebensqualität mit jeder Therapielinie abnimmt [48].

Im Rahmen einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurden 104 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs hinsichtlich verschiedener Therapieziele bzw. der Relevanz einzelner Therapiemerkmale in einer Adaptive Choice-Based Conjoint-Analyse befragt [49]. Als wichtigste Aspekte für die Therapieentscheidung zeigten sich die gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung sowie zusätzlich gewonnene Lebenszeit und körperliche Beweglichkeit und Mobilität. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden für die Therapieentscheidung als wichtiger eingestuft als das Auftreten von Nebenwirkungen [49]. Auch in einer von Hurvitz et al. durchgeführten Patientenpräferenzstudie (Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs) wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiger angesehen als Nebenwirkungen: Ein verlängertes

progressionsfreies Überleben wurde direkt nach dem Gesamtüberleben und noch vor einer Verringerung der therapiebedingten Nebenwirkungen eingestuft und korreliert aus Sicht der Betroffenen mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden [50]. In einer weiteren Serie von Interviews mit Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie wurde versucht, die Gründe für eine Therapieentscheidung zugunsten einer Chemotherapie aus Sicht der Betroffenen zu erfassen. Der mit Abstand (45%) am häufigsten genannte Grund war die Möglichkeit einer Tumorkontrolle durch diese Maßnahme – noch deutlich vor der Ansicht, dass die Chemotherapie die Therapie gewesen sei, welche die letzte verbliebene Hoffnung darstelle (28%) [51]. In einer weiteren Studie zu Präferenzen bezüglich nicht-spezifischer Therapien für metastasierten Brustkrebs präferierten die meisten Teilnehmer eine Behandlung mit einer ca. 30%igen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens unabhängig vom Toxizitätsprofil [52]. Auch in einer Pressemitteilung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ wird der Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten betont [53].

Neben dem Gesamtüberleben wird im vorliegenden Dossier daher das progressionsfreie Überleben als weiterer patientenrelevanter Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. eine durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA sieht, wie einem früheren Bewertungsverfahren in der Indikation fortgeschrittener Brustkrebs zu entnehmen ist, in der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie aus diesem Grund grundsätzlich eine Patientenrelevanz [54]. In der frühen Phase der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung kann laut G-BA der Übergang von einer nebenwirkungsärmeren Therapie (z. B. endokrinen Therapie) zu einer erstmaligen, mit bekannten Nebenwirkungen assoziierten Therapie (z. B. Chemotherapie) von Relevanz sein [55].

Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert: Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie (oral oder intravenös) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. In der initialen Nutzenbewertung von Palbociclib wurde kritisiert, dass für die Auswertung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Mortalität nicht berücksichtigt worden war [54]. In der entsprechenden Auswertung der Analysen des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie wird dementsprechend die Mortalität, sprich das Versterben, berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung werden nur Patientinnen betrachtet, die im metastasierten Krankheitsstadium noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 wird

die Operationalisierung des Endpunkts beschrieben. Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung des Arztes liegen Lilly nicht vor.

Intermediäre Endpunkte wie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beziehen sich auf den Zeitraum zwischen einer Krankheitsprogression und einer weiteren Progression oder dem Tod des Patienten und können somit auch als Surrogat für das Gesamtüberleben gesehen werden [56]. Folglich kann eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie auch einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten haben. Durch Spätfolgen einer Chemotherapie kann das Gesamtüberleben hingegen auch negativ beeinflusst werden [56].

Symptomatik

Die Erfassung der Symptomatik von Patienten ist eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien. Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [13]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. Die Symptomatik wird anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben:

EORTC-QLQ-C30- und EORTC-QLQ-BR23-Symptomskalen

Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten im Allgemeinen erstellt. Er setzt sich aus 30 Fragen zusammen, die sich in mehrere Skalen gruppieren: fünf Funktionsskalen (siehe weiter unten unter Lebensqualität) und drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, sowie Übelkeit und Erbrechen), die jeweils aus mehreren Einzelfragen bestehen sowie eine aus zwei Fragen zusammengesetzte Skala zum Gesamtgesundheitszustand und der Lebensqualität. Weitere sechs Einzelfragen (im Weiteren auch als Skalen bezeichnet) decken Symptome ab, die häufig von Krebspatienten berichtet werden (Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit), sowie die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf die finanziellen Mittel des Patienten [57]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [58].

Der EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen wurde indikationsspezifisch für Brustkrebspatienten entwickelt und bildet die Symptomatik, therapiebedingte Nebenwirkungen und die Lebensqualität von Brustkrebspatienten in Bezug auf unterschiedliche Behandlungen ab. Er besteht aus 23 Fragen, die in vier Funktionsskalen (siehe weiter unten unter Lebensqualität) und vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie zwei Einzelfragen zur Funktion und eine Frage zur Symptomatik eingeteilt werden. Es werden fünf Domänen abgefragt: Körperbild, sexuelle Funktion, Armsymptome, Brustsymptome und Nebenwirkungen der systemischen Therapie [59, 60]. Auch der EORTC-QLQ-BR23 wurde in

einer Reihe von Studien sowohl indikationsspezifisch als auch für den Einsatz in verschiedenen Ländern validiert [61].

Beide Fragebögen sind in der Praxis etabliert, werden in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität vielfach angewendet und empfohlen [57, 61-69] und wurden bereits bei der vorigen Nutzenbewertung zu Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert [4].

Zur Auswertung der Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wird diesen jeweils ein Wert innerhalb eines Bereichs von 0-100 zugeordnet und so der Schweregrad der Symptomatik eingestuft [60]. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgt subjektiv, von außen unbeeinflusst und durch Selbstzuordnung.

Für die einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens wurden Minimal Important Differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [70-72]. Die MID wurden und werden in vielen Untersuchungen zur Lebensqualität, in welchen dieser generische und vielfach eingesetzte Fragebogen eingesetzt wurde, herangezogen. Für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen wird im vorliegenden Dossier die gleiche MID angewendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird anhand der klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten für diese patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet.

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung gilt als erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens zehn Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus stattfand. Unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG in der ersten Nutzenbewertung zu Abemaciclib werden die Analysen ohne Tod als Ereignis sowie mit einer Verbesserung in der 30-Tage-Follow-up-Phase durchgeführt.

mBPI-sf

Zur Dokumentation der in onkologischen Indikationen besonders relevanten Schmerzsymptomatik wird zusätzlich zu den EORTC-Fragebögen auch der mBPI-sf eingesetzt. Bei diesem handelt es sich um eine modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (BPI). Der BPI-Fragebogen dient im Allgemeinen zur Bestimmung des Schweregrades von Schmerzen und ihren Auswirkungen auf die Funktion der Patienten [73]. Es handelt sich beim mBPI-sf um eine Kurzform die in vielen unterschiedlichen Indikationen validiert und zum Standard für die Klinik und Forschung wurde [74]. Die Kurzform enthält je ein Körperdiagramm in Vorder- und Rückansicht, vier Unterpunkte zum Schweregrad des Schmerzes, sieben Unterpunkte zur Beeinträchtigung durch den Schmerz (Skala von 0-10) und eine Frage zur Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten [74].

Die Schmerzen werden anhand der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf

häufig der Fokus gelegt [73, 75]. Es wird eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier entweder ein Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [76]) definiert.

Gesundheitszustand

EQ-5D

Um die Dokumentation des Gesundheitszustands zu unterstützen, wird außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelte Fragebogen EQ-5D 5L herangezogen. Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustands [77]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [77-79]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [65, 68, 80, 81]. Der Wertebereich im deskriptiven Bereich des Index reicht von 0-1, wobei hier die Punkte Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen abgefragt werden. Der Wertebereich der zugehörigen VAS reicht von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Da der EQ-5D-Index nur populationsspezifisch interpretierbar ist, wird dieser im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Die EQ-5D VAS als patientenberichteter Endpunkt wird hingegen im Zuge der Morbidität zur Erfassung des Gesundheitszustands dargestellt. Es wird eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung untersucht. Als dauerhafte Verschlechterung wird der Anstieg der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten sowie ergänzende Analyse mit 15 Punkten) gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus definiert. Eine Spanne von 7-10 wurde in einer retrospektiven Analyse in mehreren onkologischen Indikationen (inklusive Brustkrebspatientinnen) als für den Gebrauch in klinischen Auswertungen zur Lebensqualität anhand der EQ-5D VAS zu empfehlende MID identifiziert. Die Autoren dieser Analyse kommen außerdem zu dem Schluss, dass die Untergrenze dieser Spanne vermutlich einen besseren Schätzwert für die tatsächlich gegebene MID darstellt. Ferner wurde diese Spanne auch bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Abemaciclib akzeptiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [13, 14]. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann zudem eine Prognose hinsichtlich des Überlebens eines Krebspatienten erleichtern [61, 82]. Für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die entsprechenden Skalen der patientenberichteten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-BR23 herangezogen.

EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23

Der EORTC-QLQ-C30- und der EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen dienen neben der bereits beschriebenen Erfassung der Symptomatik auch der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) betrachtet. Es wird jeweils ein Wert innerhalb eines Bereichs von 0-100 zugeordnet. Ein höherer Wert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen weist auf eine höhere Lebensqualität und (außer bei der Skala zur sexuellen Aktivität) ein höheres (gesundes) Funktionslevel hin [60].

Die Bewertung des Zusatznutzens wird für diesen patientenrelevanten Endpunkt anhand der klinischen Relevanzschwelle (MID) von 10 Punkten für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung abgeleitet (siehe den Abschnitt zum EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 bei der Symptomatik).

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP], International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erstellt [83]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss [83]. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Ereignisse sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung [30]. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunkts unerwünschte Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [84].

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß den Anforderungen der Formatvorlage und der präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Dies umfasst:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente
 - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
- UESI – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 , unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse):
 - Neutropenie
 - Infektionen (SOC)
 - Diarrhoe (PT)
 - Kreatinin im Blut erhöht
 - Alanin-Aminotransferase erhöht
 - Aspartat-Aminotransferase erhöht
 - Alkalische Phosphatase erhöht
 - Bilirubin im Blut erhöht
 - Pneumonitis
 - Venöse Thromboembolie
 - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)

Die Darstellung nach SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G, in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 wird eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen:

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)

Zu den jeweiligen Verträglichkeitsendpunkten werden Ereigniszeitanalysen nach oben genannter Methodik durchgeführt.

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 Heterogenitätsschätzung⁸ 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

⁸ 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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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 Heterogenität^{10,8} 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.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren zur quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse von zwei oder mehr Studien mit verwandter Fragestellung, um dadurch die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien zu erhöhen. Voraussetzung für die methodische Zulässigkeit von Meta-Analysen ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Designs und der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte aus den jeweiligen Einzelstudien.

Die für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 identifizierten Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sind für die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse hinreichend geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen und die Endpunkte vergleichbar erhoben wurden. Die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 bewertet.

Die Studie MONARCH-2 liefert die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext die aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib. Gemäß dem Beschluss über die Befristung der vorigen Nutzenbewertung soll dennoch eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus geprüft werden [4]. Daher wird im vorliegenden Dossier eine meta-analytische Zusammenfassung geprüft und durchgeführt und die Heterogenität anhand eines Heterogenitätstests (Cochrans's Q Test, I^2) untersucht. Die Quantifizierung der Homogenität erfolgt dabei endpunktweise in Anlehnung an die vom IQWiG beschriebenen Schwellenwerte für I^2 [84]. Zeigt sich dabei über verschiedene Endpunkte hinweg ein homogenes Bild, so wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit ausgegangen. Sollte bei

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

einzelnen Endpunkten relevante Homogenität vorliegen, so wird dies im Kontext der anderen Ergebnisse diskutiert und bewertet.

Durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT wird der Evidenzgrad auf 1a erhöht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden in diesem Fall die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Sollte aufgrund von Heterogenität keine meta-analytische Zusammenfassung der Studien möglich sein, wird die Studie MONARCH-2 als führend betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Letzteres gilt auch für Endpunkte, für die keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte, weil sie nicht in der Studie MONARCH-plus erhoben wurden.

Die Meta-Analyse wird anhand der aggregierten Daten der beiden Studien im Modell mit festen Effekten durchgeführt, dies entspricht dem vom IQWiG empfohlenen Vorgehen bei wenigen Studien [84]. Die Ergebnisse werden mittels Forest Plots dargestellt.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wird die Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur Beurteilung eventueller Effektmodifikationen herangezogen. Falls die meta-analytische Zusammenfassung aus oben genannten Gründen nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, werden die Subgruppenanalysen auf Basis der Studie MONARCH-2 durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und dazu Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation ziehen zu können. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus Einzelstudien angewiesen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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.

Studie MONARCH-2

In der Studie MONARCH-2 waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Die Subgruppenanalysen für diese beiden Endpunkte umfassen die Stratifizierungsfaktoren:

- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) sowie
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz).

Zum anderen waren die nachfolgend aufgeführten Subgruppen präspezifiziert:

- Startdosis (MONARCH-2: 200 mg vs. 150 mg)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien;)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

Studie MONARCH-plus

- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. andere)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

Für die Studie MONARCH-plus war zudem eine Subgruppe nach geografischer Region präspezifiziert (Land – China vs. andere). Diese wird aufgrund der gänzlich aussereuropäischen Durchführung für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet und folglich nicht dargestellt.

Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen für die jeweilige Studie (Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierte Subgruppen) post-hoc für die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse analysiert.

Zusätzlich wird für alle zuvor beschriebenen Endpunkte und für beide Studien die Subgruppe

- Vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein)

post-hoc definiert und analysiert mit nachfolgender Begründung:

Die Zulassung von Fulvestrant sieht in der Zweitlinie normalerweise eine antiöstrogene Vorbehandlung vor [8]. Die eingeschränkte Zulassung nach Art der Vorbehandlung ist historisch bedingt und wird weder in den aktuellen Leitlinien [12, 13] noch in der Behandlungspraxis [85] berücksichtigt. Daher wird im vorliegenden Dossier bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug der Vorbehandlung vorgenommen. Um theoretische Einflüsse einer antiöstrogenen Vorbehandlung gänzlich ausschließen zu können, wird die Subgruppenanalyse bezüglich Patientinnen, die bereits mit Antiöstrogenen behandelt wurden im Vergleich zu solchen, die noch keine Antiöstrogene erhalten haben, durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde in früheren Verfahren in der vorliegenden Indikation bereits als hinreichend erachtet [4].

Bei den Trennpunkten handelt es sich grundsätzlich um die in der Studie MONARCH-2 präspezifizierten Werte, die auch die üblichen Kategorisierungen aus Leitlinien und Literatur widerspiegeln.

Die Wahl der übrigen Subgruppen inklusive Trennpunkte begründet sich wie folgt:

Stratifizierungsfaktoren

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen [86-88]. Es hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: So haben Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organe des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [87, 89, 90]. Somit ist die Untersuchung nach Art der Erkrankung in der Studie MONARCH-2 relevant.

In der Studie MONARCH-plus wichen die präspezifizierten Trennpunkte für Art der Erkrankung minimal ab, da die zweite und dritte Subgruppenkategorie zusammengelegt wurden (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen).

Die Sensitivität gegenüber einer endokrinen Therapie ist ein potenziell prognostischer Faktor: Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie sind ein gängiges und bedeutendes Problem in der Klinik. Es kann sich hierbei um eine primäre Resistenz oder aber um eine sekundär erworbene Resistenz handeln [12]. In der Studie MONARCH-2 wurde eine primäre Resistenz wie folgt definiert: Patientinnen mit primärer Resistenz erleiden eine Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren während einer adjuvanten endokrinen Therapie bzw. innerhalb von sechs Monaten (während einer endokrinen Therapie in der Erstlinien-Behandlung im lokal

fortgeschrittenen oder metastasierten Setting). Diese Definition entspricht den aktuellen Empfehlungen [12].

Die Sensitivität gegenüber einer endokrinen Therapie wurde analog in der Studie MONARCH-plus prädefiniert.

Präspezifizierte Subgruppen

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Für die Post-hoc-Analysen für die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse wird diesen Trennpunkten gefolgt.

Startdosis (200 mg vs. 150 mg)

Es wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Startdosis durchgeführt, um einen möglichen Effekt der durch das Amendment vom 12.01.2015 veränderten Abemaciclib-Startdosis von 200 mg auf 150 mg pro Gabe, zu untersuchen. Zu berücksichtigen ist, dass die Patientinnen, die eine Startdosis von 200 mg erhielten, im Median lediglich 34 Tage mit dieser Dosierung behandelt wurden, bevor die Dosis auf 150 mg reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde. Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 150 mg hatten eine mediane Behandlungsdauer von 383,6 Tagen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Das IQWiG hatte die Subgruppenanalyse in der vorliegenden Ausgestaltung in vergangenen Verfahren herangezogen, um mögliche Effektmodifikationen durch eine initial abweichende Startdosis zu untersuchen [91]. Auch der G-BA hat im Zuge zurückliegender Verfahren nicht darauf verwiesen, dass eine mögliche Effektmodifikation durch die initial abweichende Startdosis vorliegen würde [4]. Die Subgruppe wird folglich nur aus Gründen der Vollständigkeit erneut dargestellt.

In der Studie MONARCH-plus war diese Subgruppenanalyse nicht präspezifiziert, da dort Patientinnen in Kohorte B ausschließlich mit der 150 mg-Dosis von Abemaciclib gemäß Zulassung behandelt wurden.

Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)

In der Studie MONARCH-2 sowie der Studie MONARCH-plus wurden die Patientinnen anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) unterteilt in Patientinnen mit messbarer Erkrankung sowie nicht messbarer Erkrankung. Als nicht messbare Erkrankung wurde eines der folgenden Kriterien angesehen: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbaren Weichanteil, oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichteile.

Knochenmetastasen wurden ursprünglich als nicht messbare Erkrankung kategorisiert, da diese nur schwer vermessen werden können. Mit der Zeit wuchs die Erkenntnis, dass Knochenmetastasen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie haben können [92]. In den aktuellen RECIST-Kriterien (Version 1.1) werden nun solche Knochenmetastasen als messbar

berücksichtigt, die einen Weichanteil von >10 mm haben [43, 92]. Es erscheint daher sinnvoll, Patientinnen mit messbarer und nicht messbarer Erkrankung miteinander zu vergleichen.

Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)

Die Anzahl an Organen, die von Fernmetastasen betroffen sind, kann Auswirkungen auf das Überleben der Patientinnen haben: In der Langzeitstudie von Geiger et al. 2011 lebten z. B. Brustkrebspatientinnen, bei denen nur ein Organ von Metastasen betroffen war, im Median länger als Patientinnen, bei denen drei oder mehr Organe betroffen waren (60 Monate vs. 36 Monate) [90]. Eine differenzierte Betrachtung nach der Anzahl der betroffenen Organe scheint daher sinnvoll.

Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Der Trennpunkt <65 Jahre im Vergleich zu ≥65 Jahren für die Subgruppe Alter entspricht der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten: 65 Jahre und älter [93]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [94].

Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien)/Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere)

Je nach Region bzw. ethnischer Zugehörigkeit kann es zu Abweichungen innerhalb der Studienpopulation kommen. So unterscheiden sich z. B. bei globalen epidemiologischen Erhebungen die Inzidenzraten von Brustkrebs und die Mortalitätsrate je nach betrachteter Region [95]. Eine differenzierte Betrachtung nach geografischer Region sowie ethnischer Zugehörigkeit ist daher sinnvoll. Die Subgruppe geografische Region wurde in der Studie MONARCH-2 unterteilt in Nordamerika, Europa sowie Asien. Mittels der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit können zudem mögliche Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen kaukasischen, asiatischen sowie anderen Patienten abgebildet werden.

Die präspezifizierten Trennpunkte für geografische Region variierten in der Studie MONARCH-plus, da dort stattdessen die Subgruppe „Land“ mit den Trennpunkten China vs. andere präspezifiziert war. In der Kohorte B der Studie waren 90,4% der Patientinnen asiatisch. Die ethnische Zugehörigkeit war daher nicht als zu analysierende Subgruppe präspezifiziert.

Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)

Untersuchungen hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor [ER] und Progesteronrezeptor) werden durchgeführt, um Informationen zur Prognose zu erhalten und die Therapie zu bestimmen [12, 13]. Studien haben gezeigt, dass die Expression des Progesteronrezeptors Einfluss auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen hat. Patientinnen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus sprechen besser auf endokrine Therapien an und haben somit eine bessere Prognose [96, 97]. Eine getrennte Darstellung nach dem Progesteronrezeptorstatus erscheint daher sinnvoll.

ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

Anhand des ECOG-PS kann der Allgemeinzustand bzw. Schweregrad der Erkrankung abgebildet werden. Der ECOG-PS ist ein etabliertes, generisches Messinstrument, das den physischen Zustand von Krebspatienten und somit deren Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, beschreibt. Die Differenzierung der Trennpunkte erfolgt nach der Skalierung, die der ECOG-PS vorgibt. Ein ECOG-PS von 0 bedeutet - eine normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung ist möglich; ein ECOG-PS von 1 - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit [98].

Präspezifizierte Subgruppen der Studie MONARCH-plus

Die folgenden Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte waren nur für die Studie MONARCH-plus präspezifiziert. Aus diesem Grund werden sie nur in der Subgruppenanalyse der Studie MONARCH-plus berücksichtigt. Die folgenden, lediglich für die Studie MONARCH-plus präspezifizierten Subgruppen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

- Tumorgrad (hoch vs. niedrig/intermediär vs. unbekannt)
- Vorbehandlung mit (neo)adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorangegangene Linien von endokriner Therapie (1 vs. 2 vs. mehr als 2)
- Letzte endokrine Therapie (Aromataseinhibitoren [AI] vs. andere endokrine Therapie [ET])

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Eine weitere Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird angesichts des bereits eingeschränkten AWG (fortgeschrittenes Stadium der Krebserkrankung: metastasiert bzw. lokal fortgeschritten) als nicht erforderlich angesehen, zumal anhand der Subgruppe ECOG-PS der Schweregrad der Erkrankung abgebildet werden kann.

Da es sich bei dem Patientenkollektiv beider Studien MONARCH-2 sowie MONARCH-plus ausschließlich um Frauen handelt, entfällt ebenfalls eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht.

Auf eine zusätzliche Darstellung der Subgruppen nach Zentren wird verzichtet, da der Einfluss durch eventuell unterschiedliche Versorgungssituationen bereits durch den Faktor geografische Region untersucht wird und zudem bei der großen Anzahl an Zentren (145 Zentren) der Studie MONARCH-2 bzw. (45 Zentren) der Studie MONARCH-plus nur eine geringe Patientenzahl pro Zentrum vorliegt. Auf die Darstellung der Subgruppen nach Ländern wird ebenfalls verzichtet, da der Einfluss durch eventuell unterschiedliche Versorgungssituationen ebenfalls durch den Faktor geografische Region untersucht wird.

Die folgenden Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte waren nur für die Studie MONARCH-plus präspezifiziert. Sie werden nicht analysiert, da die Ergebnisse aufgrund von Überschneidungen mit anderen Subgruppenanalysen oder Redundanz aufgrund der Auswertung von Teilpopulationen der Studie keine relevanten neuen Erkenntnisse liefern.

- Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit endokriner Therapie (nur Tamoxifen vs. nur AI vs. beide)
- Vorangegangene Behandlung mit Aromatase-Inhibitor (ja vs. nein)
- Letzte endokrine Therapie ((neo)adjuvant vs. metastatisch)

Ferner wird für alle Subgruppen eine Analyse nur dann durchgeführt, wenn die geforderten Schwellenwerte von mindestens 10 Patienten pro Subgruppenkategorie bzw. mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppenkategorie erfüllt sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Prüfung der Schwellenwerte erfolgt pro Studie bzw. bezogen auf die Summe der beiden Studien für die Meta-Analyse.

Statistische Methodik

Subgruppenanalysen wurden für die Populationen der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, sowie für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie durchgeführt. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet wurden, werden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Relevant für das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den subgruppenbildenden Faktor ist der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. Ist dessen p-Wert kleiner als 0,05, wird von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt. Soweit nichts gegen die Verwendung der Meta-Analyse spricht (z. B. Endpunkt wurde nur in einer Studie erhoben, Heterogenität im Overall-Effekt) wird diese zur Beurteilung eventueller Effektmodifikationen herangezogen. Hierzu werden diejenigen Subgruppen herangezogen, die in beiden Studien vergleichbar operationalisiert waren. Es handelt sich hierbei um:

- Alter
- Anzahl betroffener Organe
- Art der Erkrankung
- ECOG-PS zu Baseline
- Ethnische Zugehörigkeit
- Messbare Erkrankung zu Baseline
- Progesteronrezeptorstatus
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie
- Vorangegangene antiöstrogene Therapie

Diese decken sowohl die verpflichtenden Subgruppen als auch weitere relevante Subgruppen ab. Die Subgruppenanalysen der Einzelstudien werden nach oben beschriebener Methodik ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² 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)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ 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 ist¹⁵.

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).

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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.*
- *Genaue 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 werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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 4-6: 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
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Abgeschlossen	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Placebo+ Fulvestrant
MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) - Kombination mit Fulvestrant	Nein ^a	Ja	Laufend	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Placebo+ Fulvestrant
I3Y-MC-JPCU	Nein	Ja	Vorzeitig beendet	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Standard-Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Keine Zulassungsrelevanz für Europa, aber diese Studie war Basis der Zulassung in China. Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 01.09.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I3Y-MC-JPCU	Es handelt sich um eine Studie, die vorzeitig beendet wurde und für die keine Ergebnisse verfügbar sind.
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

Am 01.09.2021 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 558 Treffer. Nach dem Ausschluss von 156 Duplikaten wurden 402 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 14 Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden, von denen 10 Treffer als relevant eingeschlossen wurden. Davon konnten 9 Treffer der Studie MONARCH-2 und ein Treffer der Studie MONARCH-plus zugeordnet werden.

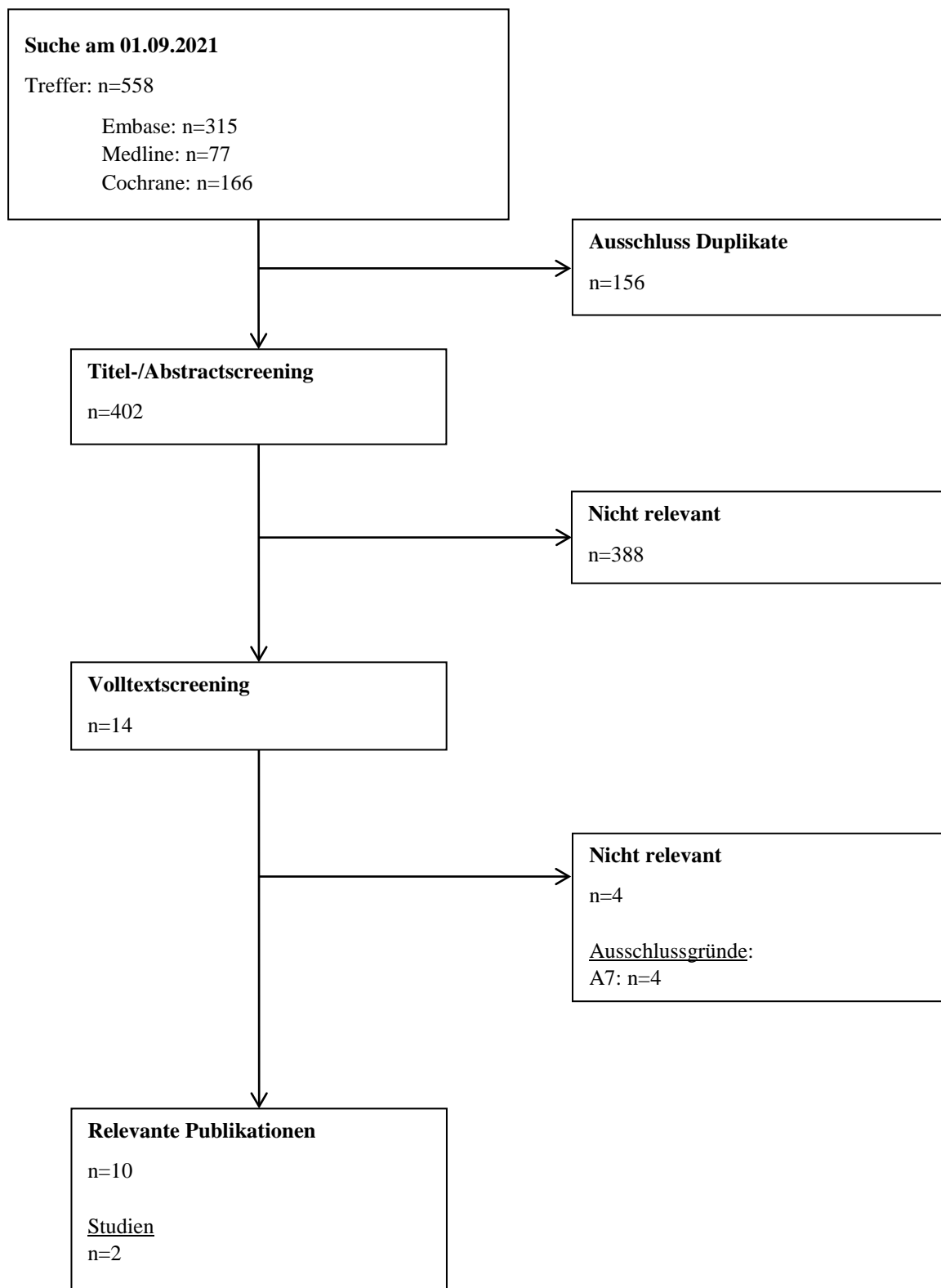


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant identifizierte 9 relevante Publikationen, in der die Daten der Studie MONARCH-2 präsentiert werden: Badaoui et al. 2021 [99], Goetz et al. 2021 [100], Inoue et al. 2021 [101], Kaufmann et al. 2020 [102], Neven et al. 2021 [103], Neven et al. 2021 [104], Sledge et al. 2017 [105], Sledge et al. 2020 [106] und Toi et al. 2021 [107]. In der Publikation Zhang et al. 2020 [108] werden Daten der Studie MONARCH-plus präsentiert.

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 4-6) 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 4-8: 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)
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Clinicaltrials.gov [NCT02107703] [109, 110] EU-CTR [2013-004728-13] [111] ICTRP [NCT02107703] [112] [JPRN-JapicCTI-142614] [113] Arzneimittel-Informationssystem [114]	Ja	Ja [99-107]	abgeschlossen
MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ)	Clinicaltrials.gov [NCT02763566] [115, 116] ICTRP [NCT02763566] [117] ICTRP [CTRI/2017/01/007695] [118]	Ja	Ja [108]	laufend

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.
Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 01.09.2021.

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 4-6) 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 4-9: 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)
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-401) [119] IQWiG Nutzenbewertung (A18-73) [120] IQWiG Addendum zur Nutzenbewertung (A19-25) [121] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-531) [18] IQWiG Nutzenbewertung (A20-32) [91]	Ja	Ja	Ja
MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ)	IQWiG Nutzenbewertung (A20-32) [91]	Ja	Ja	Ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 01.09.2021 durchgeführt.

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 4-10: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Nein	Ja [16]	Ja [109-114]	Ja [18, 91, 99-107, 119-121]
MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ)	Nein ^e	Ja	Nein	Ja [122]	Ja [115-118]	Ja [91, 108]
<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> <p>e: Keine Zulassungsrelevanz für Europa, aber diese Studie war Basis der Zulassung in China.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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.

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

Tabelle 4-11: 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
MONARCH-2 (13Y-MC-JPBL)	RCT, doppelblind, parallel, Randomisierungs- verhältnis 2:1	Erwachsene Patientinnen mit einem Hormonrezeptor- positiven, HER2- negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Abemaciclib+ Fulvestrant (n=446) ¹ Placebo+ Fulvestrant (n=223) ¹	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogres- sion, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapie- abbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) bezüglich Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang der Studienmedikation,	International, multizentrisch in 19 Ländern an 145 Zentren (Australien, Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Republik Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Taiwan, USA). 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 14.02.2017 (Datenschnitt für die Primäranalyse) 20.06.2019 (Datenschnitt für die finale Analyse)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontroll- rate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

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
				so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.		
MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) Kohorte B-Kombination mit Fulvestrant	RCT, doppelblind, parallel, Randomisierungsverhältnis 2:1	Erwachsene Patientinnen mit einem Hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	<u>Kohorte A²:</u> Abemaciclib+ Anastrozol oder Letrozol (n=207) Placebo+ Anastrozol oder Letrozol (n=99) <u>Kohorte B:</u> Abemaciclib+ Fulvestrant (n=104) Placebo+ Fulvestrant Kohorte B (n=53)	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) bezüglich Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im	International, multizentrisch in 4 Ländern an 45 Zentren (Brasilien, China, Indien, Südafrika). 09.12.2016 (erste Patientin eingeschlossen) 29.03.2019 (Datenschnitt Interimanalyse) 18.05.2020 (Datenschnitt finale Analyse des primären Endpunkts, Beginn der Studienphase, in der ein Cross-Over aus dem Vergleichsarm zu Abemaciclib möglich war)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrage, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

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
				Zusammenhang der Studienmedikation, so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.		
<p>1: Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen (n=44).</p> <p>2: Die Kohorte A ist für die nachfolgende Nutzenbewertung nicht relevant, da in dieser Nutzenbewertung die Kombination mit Fulvestrant untersucht wird. Daher wird im Folgenden ausschließlich Kohorte B betrachtet.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abemaciclib+Fulvestrant	Placebo+Fulvestrant	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MONARCH-2	Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.	Placebo oral zweimal täglich (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 14 Tage) bezüglich Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation, so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
MONARCH-plus	Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.	Placebo oral zweimal täglich (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 14 Tage) bezüglich Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation, so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
Abkürzungen: Mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Postmenopausale Patientinnen (A1 und B1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Geschlecht, n (%)	246	128	374	144	66	210
Weiblich	246 (100,0)	128 (100,0)	374 (100,0)	144 (100,0)	66 (100,0)	210 (100,0)
Alter, Jahre						
n	246	128	374	144	66	210
Mittelwert (SD)	61,9 (9,8)	63,5 (9,3)	62,4 (9,6)	62,7 (9,8)	66,2 (9,8)	63,8 (9,9)
Median (Min-Max)	61,5 (41,0-87,0)	63,5 (39,0-85,0)	63,0 (39,0-87,0)	62,5 (41,0-91,0)	67,5 (47,0-87,0)	64,0 (41,0-91,0)
Altersgruppe 1, n (%)	246	128	374	144	66	210
<65 Jahre	147 (59,8)	72 (56,3)	219 (58,6)	79 (54,9)	28 (42,4)	107 (51,0)
≥65 Jahre	99 (40,2)	56 (43,8)	155 (41,4)	65 (45,1)	38 (57,6)	103 (49,0)
Altersgruppe 2, n (%)	246	128	374	144	66	210
<65 Jahre	147 (59,8)	72 (56,3)	219 (58,6)	79 (54,9)	28 (42,4)	107 (51,0)
≥65 und <75 Jahre	72 (29,3)	39 (30,5)	111 (29,7)	49 (34,0)	24 (36,4)	73 (34,8)
≥75 und <85 Jahre	25 (10,2)	16 (12,5)	41 (11,0)	15 (10,4)	13 (19,7)	28 (13,3)
≥85 Jahre	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,7)	1 (1,5)	2 (1,0)
Gewicht, kg						
n	246	128	374	143	66	209
Mittelwert (SD)	68,8 (15,3)	66,2 (14,8)	67,9 (15,1)	67,1 (15,5)	69,0 (16,7)	67,7 (15,9)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Median (Min-Max)	67,0 (39,6-128,3)	64,1 (42,5-120,0)	66,0 (39,6-128,3)	63,4 (36,0-120,5)	67,6 (35,8-124,6)	64,0 (35,8-124,6)
Größe, cm						
n	245	128	373	141	66	207
Mittelwert (SD)	159,6 (7,2)	159,3 (7,5)	159,5 (7,3)	159,6 (6,8)	158,9 (6,5)	159,4 (6,7)
Median (Min-Max)	160,0 (138,4-177,0)	160,0 (139,7-175,3)	160,0 (138,4-177,0)	160,0 (143,5-188,0)	160,0 (146,5-173,5)	160,0 (143,5-188,0)
BMI, kg/m ²						
n	245	128	373	141	66	207
Mittelwert (SD)	26,9 (5,4)	26,0 (5,3)	26,6 (5,4)	26,2 (5,6)	27,3 (6,1)	26,6 (5,8)
Median (Min-Max)	26,5 (17,2-43,3)	25,0 (16,7-46,9)	26,0 (16,7-46,9)	25,2 (16,1-47,1)	26,5 (16,0-44,3)	25,5 (16,0-47,1)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	231	121	352	128	63	191
Weiß/kaukasisch	155 (67,1)	80 (66,1)	235 (66,8)	81 (63,3)	47 (74,6)	128 (67,0)
Asiatisch	58 (25,1)	32 (26,4)	90 (25,6)	43 (33,6)	13 (20,6)	56 (29,3)
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	9 (3,9)	7 (5,8)	16 (4,5)	4 (3,1)		4 (2,1)
Schwarz/afro-amerikanisch	7 (3,0)	2 (1,7)	9 (2,6)		3 (4,8)	3 (1,6)
Mehrfach zugehörig	2 (0,9)		2 (0,6)			
Fehlend	15	7	22	16	3	19
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)	244	128	372	143	66	209

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Hispanisch/latino	37 (15,2)	19 (14,8)	56 (15,1)	14 (9,8)	4 (6,1)	18 (8,6)
Nicht hispanisch/latino	169 (69,3)	88 (68,8)	257 (69,1)	94 (65,7)	52 (78,8)	146 (69,9)
Nicht berichtet	38 (15,6)	21 (16,4)	59 (15,9)	35 (24,5)	10 (15,2)	45 (21,5)
Land, n (%)	246	128	374	144	66	210
Australien	13 (5,3)	4 (3,1)	17 (4,5)	10 (6,9)	6 (9,1)	16 (7,6)
Belgien	14 (5,7)	3 (2,3)	17 (4,5)	13 (9,0)	8 (12,1)	21 (10,0)
Kanada	8 (3,3)	1 (0,8)	9 (2,4)	2 (1,4)	2 (3,0)	4 (1,9)
Schweiz	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)	2 (1,4)	2 (3,0)	4 (1,9)
Deutschland	5 (2,0)	4 (3,1)	9 (2,4)	3 (2,1)	1 (1,5)	4 (1,9)
Dänemark		4 (3,1)	4 (1,1)	3 (2,1)	3 (4,5)	6 (2,9)
Spanien	16 (6,5)	6 (4,7)	22 (5,9)	12 (8,3)	5 (7,6)	17 (8,1)
Finnland	3 (1,2)	1 (0,8)	4 (1,1)	1 (0,7)		1 (0,5)
Frankreich	14 (5,7)	7 (5,5)	21 (5,6)	16 (11,1)	2 (3,0)	18 (8,6)
Griechenland	2 (0,8)	3 (2,3)	5 (1,3)	5 (3,5)		5 (2,4)
Italien	3 (1,2)	3 (2,3)	6 (1,6)	2 (1,4)	3 (4,5)	5 (2,4)
Japan	16 (6,5)	11 (8,6)	27 (7,2)	24 (16,7)	8 (12,1)	32 (15,2)
Republik Korea	25 (10,2)	12 (9,4)	37 (9,9)	14 (9,7)	2 (3,0)	16 (7,6)
Mexiko	18 (7,3)	12 (9,4)	30 (8,0)	4 (2,8)		4 (1,9)
Polen	6 (2,4)	4 (3,1)	10 (2,7)	4 (2,8)		4 (1,9)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Puerto Rico	3 (1,2)		3 (0,8)			
Rumänien	7 (2,8)	4 (3,1)	11 (2,9)	2 (1,4)	1 (1,5)	3 (1,4)
Russland	10 (4,1)	13 (10,2)	23 (6,1)	3 (2,1)	6 (9,1)	9 (4,3)
Taiwan	15 (6,1)	9 (7,0)	24 (6,4)	5 (3,5)	3 (4,5)	8 (3,8)
USA	64 (26,0)	26 (20,3)	90 (24,1)	19 (13,2)	14 (21,2)	33 (15,7)
Region, n (%)	246	128	374	144	66	210
Europa	97 (39,4)	57 (44,5)	154 (41,2)	76 (52,8)	37 (56,1)	113 (53,8)
Nordamerika	93 (37,8)	39 (30,5)	132 (35,3)	25 (17,4)	16 (24,2)	41 (19,5)
Asien	56 (22,8)	32 (25,0)	88 (23,5)	43 (29,9)	13 (19,7)	56 (26,7)
Startdosis (Abemaciclib), n (%)	246	128	374	144	66	210
150 mg pro Gabe	170 (69,1)	87 (68,0)	257 (68,7)	104 (72,2)	49 (74,2)	153 (72,9)
200 mg pro Gabe	76 (30,9)	41 (32,0)	117 (31,3)	40 (27,8)	17 (25,8)	57 (27,1)
ECOG-PS, n (%)	246	128	374	142	66	208
0	136 (55,3)	74 (57,8)	210 (56,1)	83 (58,5)	36 (54,5)	119 (57,2)
1	110 (44,7)	54 (42,2)	164 (43,9)	58 (40,8)	30 (45,5)	88 (42,3)
2				1 (0,7)		1 (0,5)
Art der Erkrankung, n (%)	246	128	374	144	66	210
Viszerale Metastasen	131 (53,3)	80 (62,5)	211 (56,4)	78 (54,2)	39 (59,1)	117 (55,7)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Nur Knochenmetastasen	71 (28,9)	29 (22,7)	100 (26,7)	39 (27,1)	15 (22,7)	54 (25,7)
Andere	44 (17,9)	19 (14,8)	63 (16,8)	27 (18,8)	12 (18,2)	39 (18,6)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie, n (%)	246	128	374	144	66	210
Primäre Resistenz	57 (23,2)	35 (27,3)	92 (24,6)	27 (18,8)	10 (15,2)	37 (17,6)
Sekundäre Resistenz	169 (68,7)	79 (61,7)	248 (66,3)	117 (81,3)	56 (84,8)	173 (82,4)
Nicht vortherapiert	20 (8,1)	14 (10,9)	34 (9,1)			
Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung), Monate						
n	241	127	368	142	66	208
Mittelwert (SD)	72,2 (65,6)	68,8 (63,4)	71,0 (64,8)	91,3 (80,8)	103,3 (89,8)	95,1 (83,7)
Median (Min-Max)	57,8 (0,6-397,2)	54,9 (1,0-327,5)	56,4 (0,6-397,2)	80,1 (3,0-447,4)	90,8 (4,6-354,7)	82,6 (3,0-447,4)
Vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%)	246	128	374	144	66	210
Ja	109 (44,3)	52 (40,6)	161 (43,0)	69 (47,9)	38 (57,6)	107 (51,0)
Nein	137 (55,7)	76 (59,4)	213 (57,0)	75 (52,1)	28 (42,4)	103 (49,0)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (N=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Datenschnitt: 20.06.2019, ITT-Population Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; m: Meter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Postmenopausale Patientinnen (A1 und B1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Gesamt (N=121)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)	Gesamt (N=36)
Geschlecht, n (%)	81	40	121	23	13	36
Weiblich	81 (100,0)	40 (100,0)	121 (100,0)	23 (100,0)	13 (100,0)	36 (100,0)
Alter, Jahre						
n	81	40	121	23	13	36
Mittelwert (SD)	59,4 (8,1)	58,5 (10,1)	59,1 (8,8)	60,7 (9,8)	57,3 (11,5)	59,4 (10,4)
Median (Min-Max)	60,0 (36,0-80,0)	60,0 (30,0-80,0)	60,0 (30,0-80,0)	59,0 (42,0-80,0)	58,0 (37,0-72,0)	58,5 (37,0-80,0)
Altersgruppe 1, n (%)	81	40	121	23	13	36
<65 Jahre	62 (76,5)	30 (75,0)	92 (76,0)	16 (69,6)	9 (69,2)	25 (69,4)
≥65 Jahre	19 (23,5)	10 (25,0)	29 (24,0)	7 (30,4)	4 (30,8)	11 (30,6)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Gesamt (N=121)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)	Gesamt (N=36)
Altersgruppe 2, n (%)	81	40	121	23	13	36
<65 Jahre	62 (76,5)	30 (75,0)	92 (76,0)	16 (69,6)	9 (69,2)	25 (69,4)
≥65 und <75 Jahre	16 (19,8)	8 (20,0)	24 (19,8)	4 (17,4)	4 (30,8)	8 (22,2)
≥75 und <85 Jahre	3 (3,7)	2 (5,0)	5 (4,1)	3 (13,0)	0	3 (8,3)
Gewicht, kg						
n	81	40	121	23	13	36
Mittelwert (SD)	62,9 (9,5)	60,9 (10,2)	62,2 (9,7)	62,2 (9,6)	65,5 (8,8)	63,4 (9,3)
Median (Min-Max)	63,0 (45,0-100,0)	62,3 (38,0-83,0)	62,5 (38,0-100,0)	60,0 (45,0-84,0)	64,0 (52,0-85,0)	62,0 (45,0-85,0)
Größe, cm						
n	81	40	121	22	13	35
Mittelwert (SD)	159,0 (5,1)	157,2 (6,4)	158,4 (5,6)	158,1 (5,6)	160,9 (7,1)	159,1 (6,3)
Median (Min-Max)	159,0 (148,0-171,0)	158,3 (140,0-170,0)	159,0 (140,0-171,0)	158,5 (148,0-167,0)	162,0 (150,0-175,0)	160,0 (148,0-175,0)
BMI, kg/m ²						
n	81	40	121	22	13	35
Mittelwert (SD)	24,8 (3,4)	24,6 (3,6)	24,8 (3,4)	25,0 (4,2)	25,3 (3,3)	25,1 (3,8)
Median (Min-Max)	24,6 (17,8-34,2)	25,3 (18,1-32,8)	24,8 (17,8-34,2)	25,1 (17,8-36,8)	25,5 (19,8-30,8)	25,4 (17,8-36,8)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	81	40	121	23	13	36
Weiß/kaukasisch	6 (7,4)	4 (10,0)	10 (8,3)	2 (8,7)	0	2 (5,6)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Gesamt (N=121)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)	Gesamt (N=36)
Asiatisch	73 (90,1)	35 (87,5)	108 (89,3)	21 (91,3)	13 (100,0)	34 (94,4)
Schwarz/afro-amerikanisch	1 (1,2)	1 (2,5)	2 (1,7)	0	0	0
Mehrfach zugehörig	1 (1,2)	0	1 (0,8)	0	0	0
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)	81	40	121	23	13	36
Nicht zutreffend	81 (100,0)	40 (100,0)	121 (100,0)	23 (100,0)	13 (100,0)	36 (100,0)
Land, n (%)	81	40	121	23	13	36
Brasilien	8 (9,9)	5 (12,5)	13 (10,7)	2 (8,7)	0	2 (5,6)
China	71 (87,7)	33 (82,5)	104 (86,0)	18 (78,3)	12 (92,3)	30 (83,3)
Indien	2 (2,5)	1 (2,5)	3 (2,5)	3 (13,0)	1 (7,7)	4 (11,1)
Südafrika	0	1 (2,5)	1 (0,8)	0	0	0
Region, n (%)	81	40	121	23	13	36
Afrika	0	1 (2,5)	1 (0,8)	0	0	0
Asien	73 (90,1)	34 (85,0)	107 (88,4)	21 (91,3)	13 (100,0)	34 (94,4)
Südamerika	8 (9,9)	5 (12,5)	13 (10,7)	2 (8,7)	0	2 (5,6)
Startdosis (Abemaciclib), n (%)	81	40	121	23	13	36
150 mg pro Gabe	81 (100,0)	40 (100,0)	121 (100,0)	23 (100,0)	13 (100,0)	36 (100,0)
ECOG-PS, n (%)	81	40	121	23	13	36
0	27 (33,3)	14 (35,0)	41 (33,9)	8 (34,8)	7 (53,8)	15 (41,7)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Gesamt (N=121)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)	Gesamt (N=36)
1	54 (66,7)	26 (65,0)	80 (66,1)	15 (65,2)	6 (46,2)	21 (58,3)
Art der Erkrankung, n (%)	81	40	121	23	13	36
Viszerale Metastasen	47 (58,0)	21 (52,5)	68 (56,2)	17 (73,9)	10 (76,9)	27 (75,0)
Nicht-viszerale Metastasen	34 (42,0)	19 (47,5)	53 (43,8)	6 (26,1)	3 (23,1)	9 (25,0)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie, n (%)	81	40	121	23	13	36
Primäre Resistenz	30 (37,0)	17 (42,5)	47 (38,8)	6 (26,1)	2 (15,4)	8 (22,2)
Sekundäre Resistenz	51 (63,0)	23 (57,5)	74 (61,2)	17 (73,9)	11 (84,6)	28 (77,8)
Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung), Monate						
n	81	40	121	23	13	36
Mittelwert (SD)	49,5 (32,5)	49,4 (45,1)	49,5 (37,0)	93,7 (78,0)	78,8 (65,3)	88,3 (73,1)
Median (Min-Max)	41,3 (8,0-183,9)	44,2 (11,5-294,2)	42,3 (8,0-294,2)	80,9 (5,7-328,0)	54,4 (11,4-214,4)	80,1 (5,7-328,0)
Vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%)	81	40	121	23	13	36
Ja	17 (21,0)	10 (25,0)	27 (22,3)	12 (52,2)	7 (53,8)	19 (52,8)
Nein	64 (79,0)	30 (75,0)	94 (77,7)	11 (47,8)	6 (46,2)	17 (47,2)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Gesamt (N=121)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)	Gesamt (N=36)
Datenschnitt: 18.05.2020, ITT-Population Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; m: Meter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungszeiten in der Studie MONARCH-2

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)		Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)	
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=245)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=143)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)
Behandlungsdauer¹				
Behandlungsdauer mit Abemaciclib/Placebo Median Q1 - Q3	45,14 13,86 – 121,29	38,64 12,50 – 88,79	50,43 13,86 – 106,14	24,79 12,29 – 64,14
Behandlungsdauer mit Fulvestrant Median Q1 - Q3	56,29 17,29 – 151,29	40,07 14,07 – 90,85	61,00 21,14 – 119,57	27,57 13,00 – 63,86
Beobachtungsdauer nach Endpunkten²				
Gesamtüberleben ³ Median [95%-KI]	48,43 [46,26;49,55]	47,64 [44,88;48,85]	47,77 [46,39;48,49]	49,45 [46,45;50,93]
PFS ³ Median [95%-KI]	44,42 [42,18;46,06]	50,17 [41,46;52,41]	44,45 [42,28;46,52]	46,26 [30,02;NE]
EORTC-Fragebögen Median (Min-Max)	12,13 (0,03 - 55,56)	8,76 (0,03 - 54,74)	13,71 (0,03 - 54,41)	5,59 (0,95 - 47,18)
EQ-5D VAS Median (Min-Max)	12,13 (0,03 - 55,56)	8,88 (0,03 - 54,74)	13,71 (0,03 - 54,41)	5,59 (0,95 - 47,18)
Unerwünschte Ereignisse Median (Min-Max)	13,15 (0,79 - 56,05)	9,88 (1,22 - 54,77)	14,37 (1,02 - 54,67)	6,69 (1,51 - 47,87)
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Wochen; 2: In Monaten; 3 Bei Gesamtüberleben sowie PFS wurde die ITT-Population betrachtet Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungszeiten in der Studie MONARCH-plus

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)		Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)	
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)
Behandlungsdauer¹				

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)		Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)	
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=81)	Placebo+ Fulvestrant (N=40)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=23)	Placebo+ Fulvestrant (N=13)
Behandlungsdauer mit Abemaciclib/Placebo Median Q1 - Q3	43,14 24,57 - 96,14	24,15 10,08 - 74,65	48,14 28,14 - 102,00	24,00 8,00 - 33,29
Behandlungsdauer mit Fulvestrant Median Q1 - Q3	44,00 24,57 - 96,14	24,15 10,15 - 74,79	48,29 28,14 - 102,00	24,86 8,14 - 33,29
Beobachtungsdauer nach Endpunkten²				
Gesamtüberleben ³ Median [95%-KI]	25,94 [25,05;26,37]	24,79 [23,24;26,83]	26,17 [22,98;27,81]	25,12 [5,85;27,35]
PFS ³ Median [95%-KI]	24,62 [22,65;26,76]	25,48 [22,19;27,32]	22,75 [22,52;26,53]	25,28 [3,58;NE]
EORTC-Fragebögen Median (Min - Max)	10,64 (0,03 - 28,37)	5,33 (0,03 - 28,90)	12,61 (0,99 - 25,94)	3,75 (0,03 - 25,35)
Unerwünschte Ereignisse Median (Min - Max)	10,92 (1,48 - 29,85)	6,54 (1,68 - 29,13)	12,07 (2,43 - 28,67)	6,25 (1,48 - 27,32)
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Wochen; 2: In Monaten; 3 Bei Gesamtüberleben sowie PFS wurde die ITT-Population betrachtet Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1 (Q3): Quartil 1 (3)				

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.

Studienbeschreibung

MONARCH-2

Die für Europa zulassungsbegründende Studie MONARCH-2 ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Fulvestrant) Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30.03.2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin-Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie behandelt wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen [16]. Die endokrin-naiven Patientinnen wurden basierend auf den früheren G-BA-Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [2, 3] sowie den Beratungsgesprächen vom 11.12.2019 [17] und vom 08.01.2021 [9] im Rahmen der vorliegenden Dossier-Auswertung für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) berücksichtigt. Sie sind jedoch weder Bestandteil der Auswertungen des Studienberichts zur Studie MONARCH-2 noch der entsprechenden Publikation [16, 25].

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Nutzendossier werden die Teilpopulationen A1 und B1 herangezogen, welche nur die Patientinnen beinhalten, auf die sich die gültige Befristung des G-BA bezieht. Die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A2) war nicht Bestandteil der Befristung des G-BA, daher werden für diese Population im vorliegenden Dossier keine Daten vorgelegt.

Die Randomisierung in der für Europa zulassungsbegründenden Studie MONARCH-2 erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen; Abemaciclib bzw. Placebo wurden zweimal täglich (alle 12 Stunden) oral eingenommen. Die Abemaciclib-Dosis betrug 150 mg. Zusätzlich zu Abemaciclib bzw. Placebo erhielten die Patientinnen 500 mg Fulvestrant (intramuskulär) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.

Die ursprüngliche Startdosis in der Studie MONARCH-2 betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment des Studienprotokolls vom 12.01.2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der Studie MONARCH-2 sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits 121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden. Die Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 200 mg erhielten im Median 34 Tage eine Dosierung von 200 mg, bevor die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde,

während Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 150 mg eine mediane Behandlungsdauer von 383,6 Tagen hatten. Wegen der kurzen Dauer der Behandlung mit 200 mg unterschied sich die mediane Dosisintensität der Patientinnen, die mit einer Startdosis von 200 mg begonnen hatten, kaum von den Patientinnen, die mit einer Startdosis von 150 mg begonnen hatten (278,9 mg/Tag vs. 272,3 mg/Tag). Diese nur geringfügig unterschiedliche mediane Dosisintensität zwischen Patientinnen mit initial korrekter bzw. abweichender Startdosis wurde auch im zurückliegenden Verfahren im AWG nicht durch den G-BA beanstandet [4]. Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-2 war das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate und Dauer des Ansprechens. Weitere Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

MONARCH-plus

Die für China zulassungsbegründende Studie MONARCH-plus ist eine internationale, jedoch vorwiegend in Asien durchgeführte, 2:1 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Fulvestrant) Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) (Anastrozol oder Letrozol; Kohorte A) bzw. Fulvestrant (Kohorte B) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Kohorte A) bzw. Fulvestrant (Kohorte B) bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Kohorte A ist für die nachfolgende Nutzenbewertung nicht relevant, da in vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Behandlung in Kombination mit Fulvestrant untersucht wird. Daher wird im Folgenden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kohorte B betrachtet.

Zur Beantwortung der Fragestellung in diesem Nutzendossier werden die Teilpopulationen A1 und B1 herangezogen, welche nur die Patienten beinhalten, auf die sich die jetzige Befristung des G-BA bezieht, und welche durch die Kohorte B der Studie MONARCH-plus repräsentiert werden.

Die Randomisierung in der für China zulassungsbegründenden Studie MONARCH-plus erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen; Abemaciclib bzw. Placebo wurden zweimal täglich (alle 12 Stunden) oral eingenommen. Die Abemaciclib-Dosis betrug 150 mg. Zusätzlich zu Abemaciclib bzw. Placebo erhielten die Patientinnen 500 mg Fulvestrant (intramuskulär) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-plus war das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate

und Dauer des Ansprechens. Weitere Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Patientencharakteristika

MONARCH-2

Insgesamt wurden in der ITT-Population der Studie MONARCH-2 446 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 223 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Die ITT-Population schloss die vollständig endokrin-naiven Patientinnen nicht mit ein.

Davon werden 374 (246 im Abemaciclib-Arm und 128 im Placebo-Arm) Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) und 210 (144 im Abemaciclib-Arm und 66 im Placebo-Arm) Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) betrachtet.

Das mediane Alter lag in der Population A1 bei 63 Jahren (Abemaciclib-Arm 61,5 Jahre; Placebo-Arm 63,5 Jahre) und in der Population B1 bei 64 Jahren (Abemaciclib-Arm 62,5 Jahre; Placebo-Arm 67,5 Jahre). Das mittlere Körpergewicht lag in der Population A1 bei 67,9 kg (Abemaciclib-Arm 68,8 kg; Placebo-Arm 66,2 kg), in der Population B1 bei 67,7 kg (Abemaciclib-Arm 67,1 kg; Placebo-Arm 69,0 kg).

Die mittlere Körpergröße lag in der Population A1 bei 159,5 cm (Abemaciclib-Arm 159,6 cm; Placebo-Arm 159,3 cm) und in der Population B1 bei 159,4 cm (Abemaciclib-Arm 159,6 cm; Placebo-Arm 158,9 cm) in der Studie MONARCH-2. Der mittlere BMI lag in der Population A1 bei 26,6 (Abemaciclib-Arm 26,9; Placebo-Arm 26,0) und in der Population B1 bei 26,6 (Abemaciclib-Arm 26,2; Placebo-Arm 27,3). Es hatten in der Population A1 56,1% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 (Abemaciclib-Arm 55,3%; Placebo-Arm 57,8%) und 43,9% einen ECOG-PS von 1 (Abemaciclib-Arm 44,7%; Placebo-Arm 42,2%). In der Population B1 hatten 57,2% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 (Abemaciclib-Arm 58,5%; Placebo-Arm 54,5%), 42,3% einen ECOG-PS von 1 (Abemaciclib-Arm 40,8%; Placebo-Arm 45,5%) und 0,5% einen ECOG-PS von 2 (Abemaciclib-Arm 0,7%; Placebo-Arm 0%). In der Population A1 waren 66,8% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 67,1%; Placebo-Arm 66,1%) und 25,6% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 25,1%; Placebo-Arm 26,4%). In der Population B1 waren 67,0% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 63,3%; Placebo-Arm 74,6%) und 29,3% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 33,6%; Placebo-Arm 20,6%). 76,5% der Studienteilnehmerinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 77,2%; Placebo-Arm 75%) stammten aus Europa oder Nordamerika. 73,3% der Studienteilnehmerinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 70,2%; Placebo-Arm 80,3%) stammten aus Europa oder Nordamerika. Es wiesen 56,4% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 53,3%; Placebo-Arm 62,5%) viszerale Metastasen auf und 26,7% (Abemaciclib-Arm 28,9%; Placebo-Arm 22,7%) wiesen nur Knochenmetastasen auf. Es wiesen 55,7% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 54,2%; Placebo-Arm 59,1%) viszerale Metastasen auf und 25,7% (Abemaciclib-Arm 27,1%; Placebo-Arm 22,7%) wiesen nur

Knochenmetastasen auf. 24,6% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 23,2%; Placebo-Arm 27,3%) hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie. 17,6% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 18,8%; Placebo-Arm 15,2%) hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie. 66,3% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 68,7%; Placebo-Arm 61,7%) hatten eine sekundäre Resistenz. 82,4% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 81,3%; Placebo-Arm 84,8%) hatten eine sekundäre Resistenz.

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-2 beide Behandlungsgruppen (Abemaciclib-Arm und Placebo-Arm) in allen betrachteten Populationen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Die mediane Behandlungsdauer mit Abemaciclib bzw. Placebo sowie die mediane Dauer der Behandlung mit Fulvestrant waren im Abemaciclib-Arm in beiden betrachteten Populationen länger als im Placebo-Arm.

In beiden Populationen unterschied sich die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben (PFS) kaum zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte EORTC-QLQ-C30 bzw. -BR23, EQ-5D VAS sowie unerwünschte Ereignisse war die mediane Beobachtungsdauer jeweils länger im Abemaciclib-Arm.

MONARCH-plus

Insgesamt wurden in der ITT-Population der Studie MONARCH-plus in die für diese Nutzenbewertung relevante Kohorte B 104 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 53 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Davon werden 121 (81 im Abemaciclib-Arm und 40 im Placebo-Arm) Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) und 36 (23 im Abemaciclib-Arm und 13 im Placebo-Arm) Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) betrachtet.

Das mediane Alter lag in der Population A1 in der Studie MONARCH-plus bei 60 Jahren (Abemaciclib-Arm 60 Jahre; Placebo-Arm 60 Jahre) und in der Population B1 bei 58,5 Jahren (Abemaciclib-Arm 59 Jahre; Placebo-Arm 58 Jahre).

Das mittlere Körpergewicht lag in der Population A1 der Studie MONARCH-plus bei 62,2 kg (Abemaciclib-Arm 62,9 kg; Placebo-Arm 60,9 kg), in der Population B1 bei 63,4 kg (Abemaciclib-Arm 62,2 kg; Placebo-Arm 65,5 kg). Die mittlere Körpergröße lag in der Population A1 bei 158,4 cm (Abemaciclib-Arm 159 cm; Placebo-Arm 157,2 cm) und in der Population B1 bei 159,1 cm (Abemaciclib-Arm 158,1 cm; Placebo-Arm 160,9 cm). Der mittlere BMI lag in der Population A1 bei 24,8 (Abemaciclib-Arm 24,8; Placebo-Arm 24,6) und in der Population B1 bei 25,1 (Abemaciclib-Arm 25,0; Placebo-Arm 25,3 Jahre). Es hatten in der Population A1 33,9% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 (Abemaciclib-Arm 33,3%; Placebo-Arm 35%) und 66,1% einen ECOG-PS von 1 (Abemaciclib-Arm 66,7%; Placebo-Arm 65%). In der Population B1 hatten 41,7% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 (Abemaciclib-Arm 34,8%; Placebo-Arm 53,8%), 58,3% einen ECOG-PS von 1 (Abemaciclib-

Arm 65,2%; Placebo-Arm 46,2%). In der Population A1 waren 8,3% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 7,4%; Placebo-Arm 10%) und 89,3% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 90,1%; Placebo-Arm 87,5%). In der Population B1 waren 5,6% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 8,7%; Placebo-Arm 0%) und 94,4% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 91,3%; Placebo-Arm 100%). 88,4% der Studienteilnehmerinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 90,1%; Placebo-Arm 85%) stammten aus Asien, alle anderen aus Afrika und Südamerika. 94,4% der Studienteilnehmerinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 91,3%; Placebo-Arm 100%) stammten aus Asien, alle anderen aus Afrika und Südamerika. Es wiesen 56,2% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 58%; Placebo-Arm 52,5%) viszerale Metastasen auf und 43,8% (Abemaciclib-Arm 42%; Placebo-Arm 47,5%) wiesen nicht-viszerale Metastasen auf. Es wiesen 75% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 73,9%; Placebo-Arm 76,9%) viszerale Metastasen auf und 25% (Abemaciclib-Arm 26,1%; Placebo-Arm 23,1%) wiesen nur Knochenmetastasen auf. 38,8% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 37%; Placebo-Arm 42,5%) hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie. 22,2% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 26,1%; Placebo-Arm 15,4%) hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie. 61,2% der Patientinnen in der Population A1 (Abemaciclib-Arm 63%; Placebo-Arm 57,5%) hatten eine sekundäre Resistenz. 77,8% der Patientinnen in der Population B1 (Abemaciclib-Arm 73,9%; Placebo-Arm 84,6%) hatten eine sekundäre Resistenz.

Die mediane Behandlungsdauer mit Abemaciclib bzw. Placebo sowie die mediane Dauer der Behandlung mit Fulvestrant waren im Abemaciclib-Arm in beiden betrachteten Populationen länger als im Placebo-Arm.

In beiden Populationen unterschied sich die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie PFS kaum zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte EORTC-QLQ-C30 sowie unerwünschte Ereignisse war die mediane Beobachtungsdauer jeweils länger im Abemaciclib-Arm.

Rationale zur Durchführung einer Meta-Analyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus

Die für Europa zulassungsbegründende Studie MONARCH-2 umfasst mit 669 eingeschlossenen Patientinnen bezogen auf die ITT-Population deutlich mehr Studienteilnehmerinnen als die Studie MONARCH-plus (157 Patienten in Kohorte B) und wurde international in einer Vielzahl an Zentren durchgeführt. Dadurch weisen die Ergebnisse der Studie MONARCH-2 eine hohe Aussagekraft, auch für den deutschen Versorgungskontext, auf.

Bei der Studie MONARCH-plus handelt es sich um eine Studie, die speziell für die chinesische Zulassung konzipiert war und ausschließlich in nicht-europäischen Zentren, nämlich in China, Indien, Brasilien und Südafrika, sowie ganz überwiegend an asiatischen Patientinnen durchgeführt wurde.

Die Studie MONARCH-2 liefert die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext.

Im Beschluss zur Neubewertung nach Fristablauf vom 03.09.2020 weist der G-BA darauf hin, dass eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus durchgeführt werden sollte, sofern keine entscheidenden Gründe dagegen sprechen [4].

Naturgemäß ergeben sich aufgrund der überwiegend in China eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen der Studie MONARCH-plus Unterschiede in den Patientencharakteristika beider Studien. Im Rahmen von statistischen Heterogenitätstests sowie durch eine zwar eher geringgradig ausgeprägte, grundsätzlich aber ausreichende Vergleichbarkeit bezüglich demografischer Parameter und Krankheitsspezifika, werden beide RCT als hinreichend homogen bewertet, um das Durchführen eine Meta-Analyse rechtfertigen zu können.

Die Studie MONARCH-plus wird daher als geeignet angesehen im Rahmen einer meta-analytischen Zusammenfassung beider RCT die Robustheit der Ergebnisse der Studie MONARCH-2 zu untermauern und entsprechend den Evidenzgrad zu erhöhen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Studien MONARCH-2 sowie MONARCH-plus. Im Folgenden wird die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext spezifisch für die Teilpopulationen A1 und B1 dargelegt.

MONARCH-2

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Abemaciclib herangezogenen Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch eine vergleichbare Patientenpopulation gegeben. Aus den Baseline-Charakteristika ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die eingeschlossene Patientenpopulation wesentlich von der Population der Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext postmenopausaler Patientinnen abweicht.

In der für Europa zulassungsbegründenden Studie MONARCH-2 stammten 75,3% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 62,2% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß [16]. Die Altersspanne von 39-91 Jahren und das mittlere Alter von 62,9 Jahren der in der Studie MONARCH-2 eingeschlossenen Patientinnen ist auch altersdemografisch im Einklang mit dem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren innerhalb der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland [123].

Obwohl die Studienpopulation der Studie MONARCH-2 vornehmlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasst, handelte es sich hierbei primär um vorbehandelte Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige

Faktoren aufwiesen: Bei nahezu allen Patientinnen konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (96,9%) (bezogen auf die ITT-Population) und bei ca. einem Drittel der Patientinnen fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Organe. 56,2% der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf, was in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [26] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [124] steht. Bei 22,1% der Patientinnen wurde eine primäre Resistenz beobachtet. Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [87] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population zu einem großen Teil um Patientinnen mit schlechter Prognose handelte.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation entspricht hinsichtlich des erkrankungsspezifischen Zustands der Patientinnen weitgehend den für die durchschnittliche Patientenpopulation in Deutschland im vorliegenden AWG in der aktuellen Literatur zu findenden Angaben. Eine Übertragbarkeit der Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden. Auch der G-BA hat die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext in zurückliegenden Verfahren bereits als gegeben angesehen [4, 15].

Zudem wurden die Patientinnen in der Studie MONARCH-2 entsprechend den aktuellen nationalen und internationalen Behandlungsstandards therapiert, so dass auch in dieser Hinsicht die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist:

Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs für postmenopausale Patientinnen eine systemische endokrinbasierte Therapie, ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor indiziert (Erstlinie), und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [13, 14]. Auch für die Therapie in der Zweitlinie (d. h. mit vorangegangener endokriner Therapie) wird die Behandlung im Rahmen einer weiteren endokrinbasierten Therapie, ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen [13, 14].

In der Studie MONARCH-2 wurden Patientinnen mit Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant behandelt, die bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten. Bezogen auf die ITT-Population hatten 5,5% der Patientinnen eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation, 73,7% in der adjuvanten Behandlungssituation und 38,7% als Erstlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten [16]. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer und Tamoxifen zum Einsatz. Auch in der klinischen Praxis (in Deutschland) erfolgt die (neo-) adjuvante Therapie primär mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen [125], zudem erfolgt die initiale endokrine Therapie bislang meist mit einem Aromatasehemmer oder einem Antiöstrogen, wie z. B. Tamoxifen [26, 125]. Weitere Studien haben die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen gezeigt [126, 127].

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für postmenopausale Patientinnen in der Erstlinien-Therapie die Kombinationstherapie aus Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor (wenn diese noch nicht eingesetzt wurden) [13]. Die Behandlungsempfehlungen der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gehen damit weitgehend konform [14]. In der S3-Leitlinie wird zudem auch der Einsatz von Fulvestrant – insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer – sowie dessen Einsatz in der ersten Therapielinie genannt, insbesondere wenn die Patientinnen noch nicht endokrin vorbehandelt sind [13].

Fulvestrant steht für postmenopausale Patientinnen seit Juli 2017 als eine weitere zugelassene Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung [128]. Die Daten der Studie FIRST zeigen einen Überlebensvorteil von Fulvestrant gegenüber Aromatasehemmer in der Erstlinien-Behandlung [129]. Dies wurde ebenfalls im Rahmen eines Cochrane Reviews aufgegriffen [130]. In der europäischen Leitlinie wird der Einsatz von Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als einer der möglichen Wirkstoffe einer endokrinbasierten Therapie in der Erstlinie empfohlen [131]. Somit stellt Fulvestrant eine mögliche Behandlungsoption auch in der Erstlinie für postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs dar.

In den weiteren Therapielinien wird – falls zuvor noch nicht eingesetzt – der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren im Rahmen einer endokrinbasierten Therapie empfohlen [13, 14]. Nach antihormoneller Vortherapie mit einem NSAI sowie CDK4/6-Inhibitoren kann zudem eine Folgetherapie mit Exemestan und Everolimus durchgeführt werden. Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz stellt – je nach Vortherapie – außerdem der Einsatz von z. B. Antiöstrogenen, ER-Antagonisten wie Fulvestrant, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen NSAI oder umgekehrt dar.

Die in der Studie MONARCH-2 erfolgte Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist demnach Teil des in den Leitlinien genannten möglichen Therapiespektrums und spiegelt sich entsprechend im deutschen Behandlungsstandard wider. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

MONARCH-plus

In Kohorte B der Studie MONARCH-plus wurden Patienten überwiegend aus China eingeschlossen (85,4%) und 90,4% waren asiatischer Herkunft. Weitere Zentren befanden sich in Brasilien, Indien und Südafrika.

Die Altersspanne von 30-80 Jahren und das mittlere Alter von 59,2 Jahren der in der Studie MONARCH-plus eingeschlossenen Patientinnen liegt tendenziell etwas unterhalb des Alters der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland [123]. Dies ergibt sich dabei aus dem Umstand, dass in der Studie MONARCH-plus überwiegend Patientinnen aus China

eingeschlossen wurden, bei welchen eine Brustkrebserkrankung tendenziell früher auftritt als in westlichen Ländern [132].

64,3% der Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. Wie in der Studie MONARCH-2 zeigen sich in der Studienpopulation viele Merkmale, die auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung mit einer schlechten Prognose hinweisen. So lag bei allen Patientinnen eine Metastasierung der Erkrankung vor (bezogen auf die ITT-Population der Kohorte B) und bei 26,1% der Patientinnen fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Organe. Prognostisch besonders ungünstige viszerale Metastasen wiesen 60,5% der Patientinnen auf. Dies ist im Einklang auch mit entsprechenden Zahlen einer prospektiven Kohortenstudie eines repräsentativen deutschen Registers (TMK) [26] sowie einer internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten [124]. Zudem wurde bei 35,0% der Patientinnen eine primäre Resistenz beobachtet. Diese Merkmale, die auch als prognostische Faktoren herangezogen werden können [87], zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population zu einem großen Teil um Patientinnen mit schlechter Prognose handelte.

Naturgemäß ergeben sich aufgrund der überwiegend in China eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen Unterschiede in den Patientencharakteristika (wie z. B. hinsichtlich des Alters). Dennoch werden die Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich zur entsprechenden Population in Deutschland bewertet, so dass bezüglich demografischer Parameter von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

Wie oben beschrieben, wird für postmenopausale Patientinnen eine systemische endokrinbasierte Therapie ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [13, 14]. Auch für die Therapie in der Zweitlinie (d. h. mit vorangegangener endokriner Therapie) wird die Behandlung im Rahmen einer weiteren endokrinbasierten Therapie, ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen [13, 14].

In der Studie MONARCH-plus wurden Patientinnen mit oder ohne endokrine Therapie in der Erstlinie mit Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant behandelt. Bezogen auf die ITT-Population der Kohorte B hatten 1,9% der Patientinnen eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation, 91,1% in der adjuvanten Behandlungssituation und 22,9% als Erstlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten [122]. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer (99,4%) und Tamoxifen (25,5%) zum Einsatz. Vorbehandelte Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium erhielten überwiegend Aromatasehemmer (94,4%). Auch in der klinischen Praxis (in Deutschland) erfolgt die (neo-) adjuvante Therapie primär mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen [125], zudem erfolgt die initiale endokrine Therapie bislang meist mit einem Aromatasehemmer oder einem Antiöstrogen, wie z. B. Tamoxifen [26, 125]. Weitere Studien haben die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen gezeigt [126, 127].

Hinsichtlich der zur Behandlung von Patienten in China angewandten Behandlungsstandards kann auf die aktuelle Leitlinie der CSCO verwiesen werden. Wie die deutsche Leitlinie

empfiehlt diese eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung [133]. So wird für endokrin nicht-vorbehandelte Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative dazu wird auch der Einsatz eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant in Monotherapie genannt. Für Patientinnen nach Vortherapie mit Tamoxifen wird ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant empfohlen. Zudem wird der Einsatz eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant in Monotherapie als Möglichkeit genannt. Für die Therapie nach Versagen eines NSAI sieht die Leitlinie eine Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit Fulvestrant vor. Als weitere Optionen für diese Population werden Fulvestrant als Monotherapie, ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem steroidalen Aromatasehemmer sowie eine Kombination aus einem steroidalen Aromatasehemmer mit Everolimus genannt. Für Patientinnen mit einer Vortherapie mit einem steroidalen Aromatasehemmer wird ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant empfohlen. Als weitere Optionen werden Fulvestrant in Monotherapie oder ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem NSAI genannt.

Für Patienten mit Progress unter einer Tamoxifen- oder NSAI-basierten Therapie nennt die Leitlinie der CSCO auch die Möglichkeit des Einsatzes von Histon-Deacetylase-Inhibitoren, welche aufgrund des Zulassungsstatus im deutschen Versorgungskontext keine Rolle spielen. Diese wurden jedoch im Rahmen der Studie MONARCH-plus nicht eingesetzt. Eine Unterscheidung hinsichtlich des Menopausenstatus erfolgt durch die Leitlinie der CSCO nicht.

Die Angaben der Leitlinie der CSCO sind damit über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien (vergleiche Abschnitt zur Studie MONARCH-2 oben). Sowohl für die chinesischen als auch für die deutschen Leitlinien kann festgehalten werden, dass die Relevanz der CDK4/6-Inhibitoren in den letzten Jahren insgesamt stark zugenommen hat. Dennoch stellt eine endokrine Monotherapie immer noch eine mögliche Behandlungsoption dar.

Die in der Studie MONARCH-plus erfolgte Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit oder ohne endokrine Vortherapie in der Erstlinie ist demnach Teil des in den Leitlinien genannten möglichen Therapiespektrums und spiegelt sich entsprechend im deutschen Behandlungsstandard wider. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar.

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 4-17: 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			
MONARCH-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sind randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Fulvestrant) Phase-III-Studien. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines (computergestützten) interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren waren die Art der Erkrankung (MONARCH-2: viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere; MONARCH-plus: viszerale Metastasen vs. andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz). Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population (postmenopausale Patientinnen), welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen definiert war, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus als niedrig bewertet.

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.

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Unerwünschte Ereignisse
		PFS	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	EQ-5D VAS	mBPI-sf	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-BR23	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-BR23	
MONARCH-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
MONARCH-plus	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala

MONARCH-2

Populationen

Ergebnisse je Endpunkt werden entsprechend den Vorgaben bzw. der Befristung des G-BA jeweils für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1) dargestellt.

Datenschnitte

Die Durchführung der finalen Analyse für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben war nach 378 Ereignissen objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache geplant. Zum Datenschnitt 14.02.2017 wurden 379 Ereignisse verzeichnet.

Mit der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens war gemäß Protokoll auch die zweite Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben durchzuführen. Zum Datenschnitt 14.02.2017 hatten sich 133 Todesfälle ereignet. Da die geplante Anzahl an Ereignissen für das Gesamtüberleben noch nicht erreicht war, waren gemäß Protokoll weitere Analysen für das Gesamtüberleben geplant (3. Interimanalyse nach 331 Todesfällen und – sofern dann noch nicht signifikant – finale Analyse nach 441 Todesfällen) [16].

Alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse beziehen sich gemäß Protokoll auf den finalen Datenschnitt vom 20.06.2019, welcher der 3. Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach 331 Todesfällen entspricht [16]. Dieser Datenschnitt war Grundlage der vorangegangenen Bewertung des G-BA [4] und dieser Datenschnitt wurde ebenfalls vom G-BA als relevant für die vorliegende erneute Neubewertung definiert [4].

MONARCH-plus

Populationen

Ergebnisse je Endpunkt werden entsprechend den Vorgaben bzw. der Befristung des G-BA jeweils für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1) dargestellt.

Datenschnitte

Die Interimanalyse war nach ca. 119 Ereignissen (70%) in Kohorte A (Progression bzw. Tod) geplant. Bei statistischer Signifikanz wurde die Interimanalyse auch für Kohorte B durchgeführt. Die Interimanalyse fand für beide Kohorten am 29.03.19 statt.

Die finale Analyse ist nach ca. 105 PFS-Ereignissen (Progression bzw. Tod) in Kohorte B geplant.

Alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 18.05.2020.

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]).

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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben oder Lost-to-Follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin noch am Leben war.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Außerdem wurde der Effektschätzer aus dem stratifizierten Modell (analog der Auswertung im Studienbericht) mit den beiden Stratifizierungsfaktoren Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie und Art der Erkrankung per IWRS für die gesamte Studienpopulation dargestellt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analyse wurden die einzelnen Subpopulationen A1 und B1 sowie die ITT-Population (gemäß der Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2.1) herangezogen.</p>
MONARCH-plus	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Das Gesamtüberleben wurde analog zur MONARCH-2 definiert und operationalisiert.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population der Kohorte B (insgesamt sowie getrennt nach A1 und B1) herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung, B1: Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall</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 4-20: 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dazugehörigem 95%-KI dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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.

MONARCH-2

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Gesamtüberleben - Prädefinierte Analyse gemäß Studienprotokoll					
ITT ³	211/446 (47,3)	46,72 [39,19;52,24]	127/223 (57,0)	37,25 [34,36;43,20]	0,757 [0,606;0,945], 0,0137 0,2641 ⁴
Gesamtüberleben – Zielpopulationen					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	123/246 (50,0)	43,96 [37,78;51,65]	68/128 (53,1)	37,25 [33,04;48,89]	0,819 [0,608;1,102], 0,1862
B1 (Zweitlinie)	66/144 (45,8)	48,82 [35,18;NE]	44/66 (66,7)	34,78 [28,83;41,29]	0,667 [0,455;0,977], 0,0365

Datenschnitt: 20.06.2019
 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test; 3: Für die ITT-Population wird gemäß Protokoll und CSR die stratifizierte Analyse angegeben; 4: p-Wert aus dem Modell mit Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subpopulation (A1 vs. B1) für Postmenopausale Patientinnen unter Einschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen.
 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CSR: Clinical Study Report; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Zum finalen Datenschnitt 20.06.2019 zeigt sich in der Studie MONARCH-2 ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant für das Gesamtüberleben. Die mediane Überlebenszeit ist um 10 Monate verlängert, das Risiko zu versterben verringert sich um ein Viertel (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], p=0,0137).

Bei Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) ist der Effekt von statistischer Signifikanz (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], p=0,0365) zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Das mediane Gesamtüberleben war bereits erreicht und betrug 48,82 Monate unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu 34,78 Monaten unter Placebo+Fulvestrant. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch Abemaciclib+Fulvestrant um 14 Monate im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bedeutet einen bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen.

In der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) zeigte sich ein numerischer Vorteil vergleichbarer Größe zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant welcher nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,819 [0,608;1,102], p=0,1862). Das mediane Gesamtüberleben war mit 43,96 unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu 37,25 Monaten unter Placebo+Fulvestrant verlängert.

Behandlungseffekte derselben Größe zeigen sich bei der Betrachtung getrennt nach Menopausenstatus und bei Berücksichtigung der postmenopausalen Patientinnen unter Einschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen, vergleiche hierzu die weiteren unterstützenden Analysen in Anhang 4-G.

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 ein sekundärer Endpunkt. Entsprechend zeigt sich der angenommene Effekt auf das Gesamtüberleben mit hoher

Wahrscheinlichkeit also nur in der gesamten Studienpopulation signifikant, bei einer Betrachtung von Teilpopulationen wird die statistische Signifikanz bei identischem Effekt nicht immer erreicht.

Auch das IQWiG diskutiert diese Problematik in seinem Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [134]. Dort wird einleitend festgestellt, dass die zu beantwortende Frage ist, „ob der nicht statistisch signifikante Effekt in der ZP [Zielpopulation, Anm. d. V.] eine Folge zu geringer Power ist und unter welchen Umständen das Ergebnis der SP [Studienpopulation, Anm. d. V.] herangezogen werden kann. [...] Dies bedeutet, dass eine qualitative Interaktion zwischen der interessierenden ZP und der Nichtzielpopulation (nZP), d. h. kein oder gegenläufiger Effekt in der Punktschätzung zwischen ZP und nZP, mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden muss, um das Ergebnis der SP auf die ZP übertragen zu können.“

Die gesamte Studienpopulation der Studie MONARCH-2 ist von der Zulassung umfasst. Durch die Aufteilung der Studienpopulation in Teilpopulationen nach Therapielinien und Menopausenstatus entstehen Teilpopulationen mit wesentlich kleineren Patientenzahlen.

Die Datenlage stellt sich im vorliegenden Fall sehr eindeutig dar: Die ITT-Population entspricht der Zulassung von Abemaciclib im vorliegenden AWG, d. h. es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass das Gesamtstudienresultat den Effekt der Zielpopulation darstellt. Die Punktschätzer des HR der Studienpopulation und die Punktschätzer der Teilpopulationen sind hinsichtlich Effektrichtung und Lage nahezu identisch, eine qualitative Interaktion kann daher praktisch ausgeschlossen werden.

Daher ist aus methodischen Aspekten eine direkte Übertragung des Behandlungseffekts im Gesamtüberleben auf den Behandlungseffekt in den Teilpopulationen in dieser besonderen Datenkonstellation möglich.

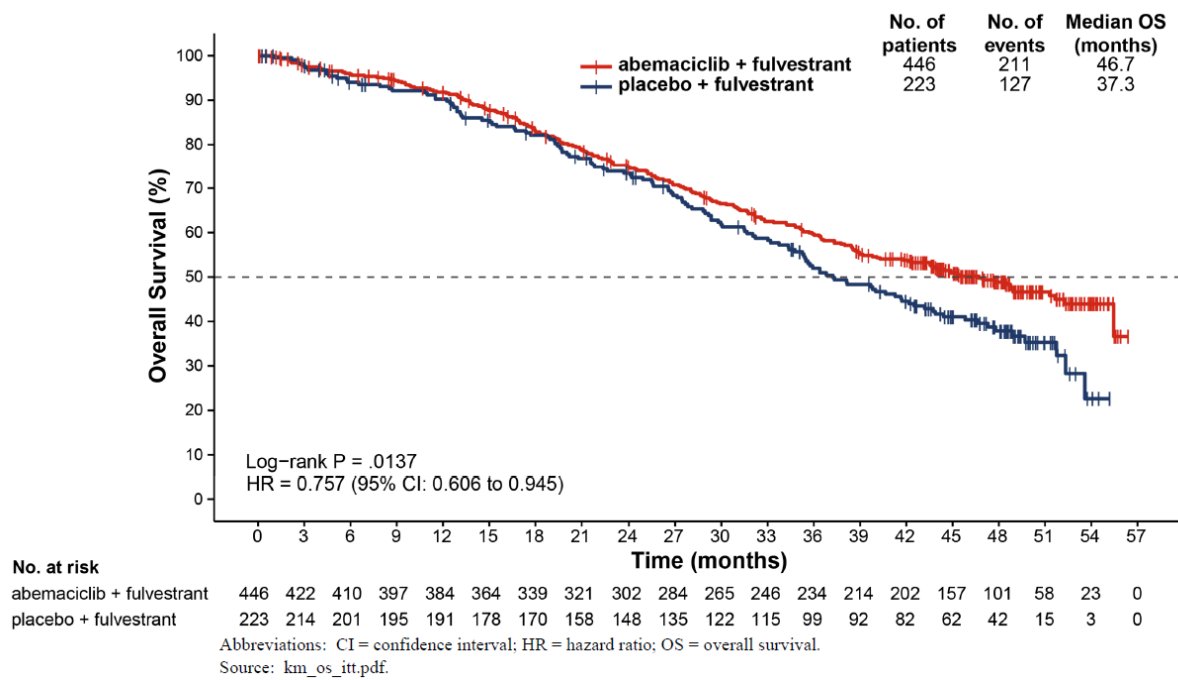


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population; MONARCH-2)

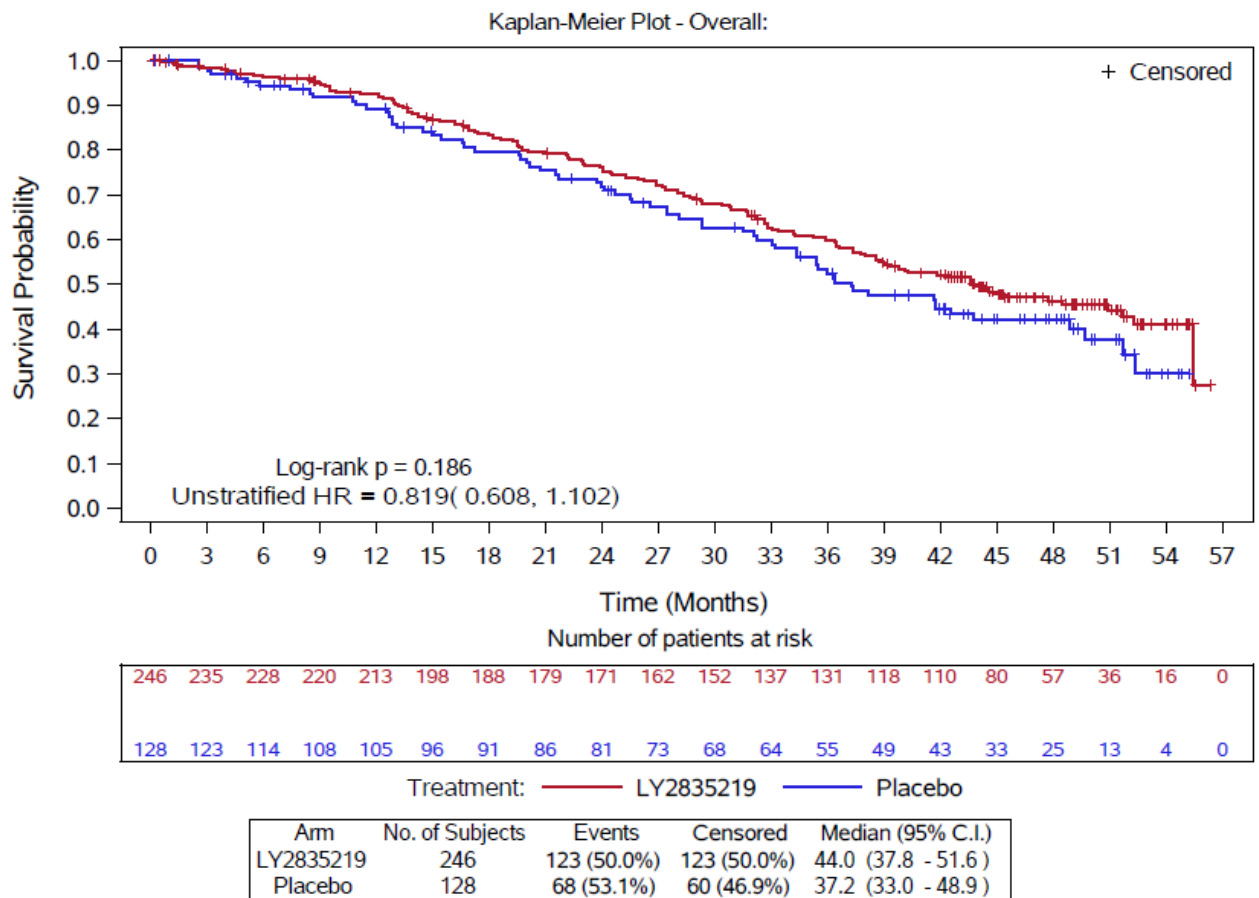


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2)

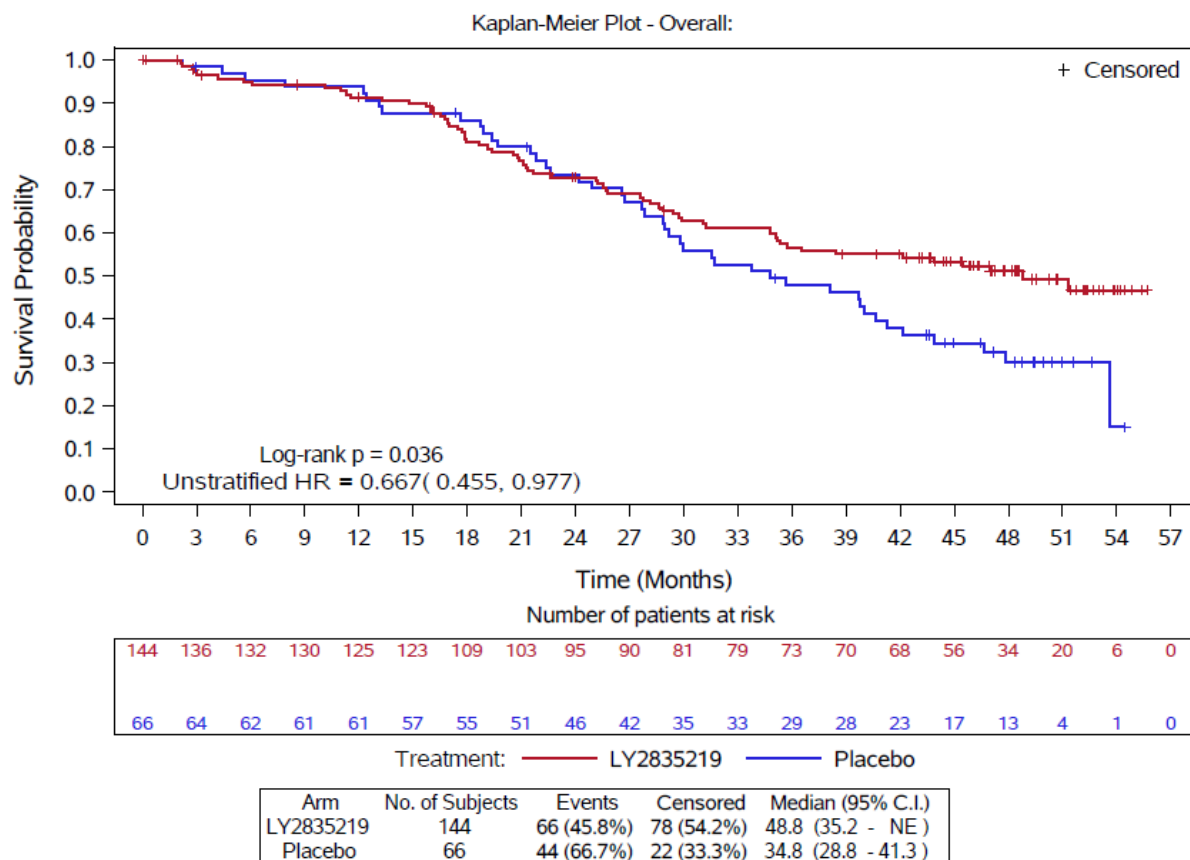


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2)

MONARCH-plus

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ³
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Gesamtüberleben - Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll					
ITT-Population ²	26/104 (25,0)	NE [NE;NE]	19/53 (35,8)	NE [19,79;NE]	0,512 [0,281;0,931] 0,0256 ³ 0,5072 ⁴
Gesamtüberleben - Zielpopulationen					
A1 (Erstlinie)	20/81 (24,7)	NE [NE;NE]	14/40 (35,0)	NE [19,92;NE]	0,56 [0,28;1,11] 0,0907
B1 (Zweitlinie)	6/23 (26,1)	NE [21,50;NE]	5/13 (38,5)	NE [5,69;NE]	0,45 [0,14;1,49] 0,1787

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ³
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 18.05.2020					
1: In Monaten, 2: Für die ITT-Population wird gemäß Protokoll und CSR die stratifizierte Analyse angegeben; 3: Aus Log-rank-Test; 4: p-Wert aus dem Modell mit Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subpopulation (A1 vs. B1).					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie);					
B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CSR: Clinical Study Report;					
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Zum Datenschnitt 18.05.2020 zeigte sich für das Gesamtüberleben in der Studienpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,512 [0,281;0,931]; p=0,0256). Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht.

In beiden Teilpopulationen zeigt sich ein numerischer Unterschied gleicher Größe zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war weder in der Population A1 noch in der Population B1 statistisch signifikant, dies kann in der zu geringen Patientenzahl in den Teilpopulationen begründet sein.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Teilpopulationen ist gemäß dem Vorgehen in der Studie MONARCH-2 auch für die Studie MONARCH-plus gegeben.

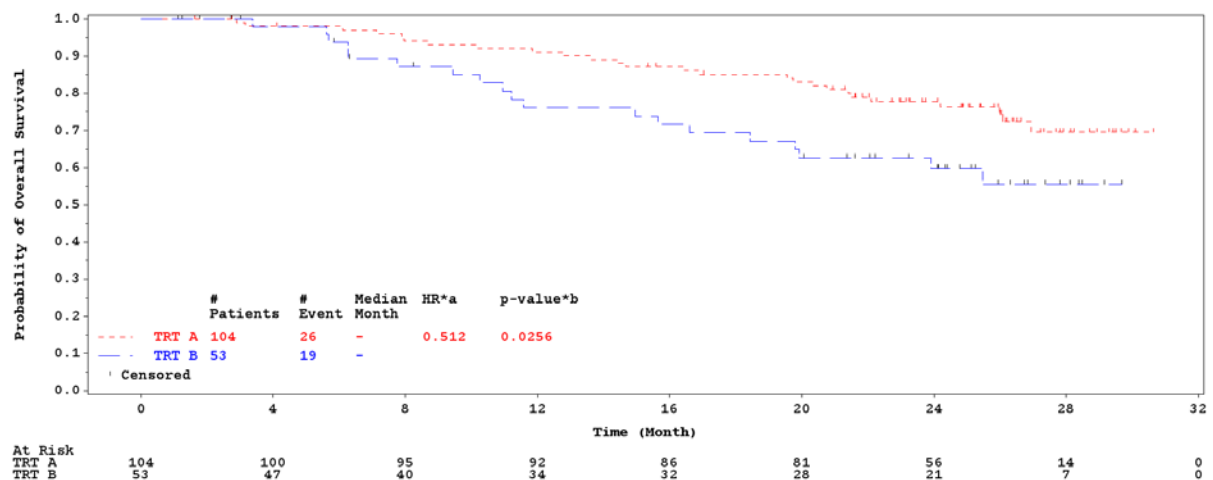


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population; MONARCH-plus)

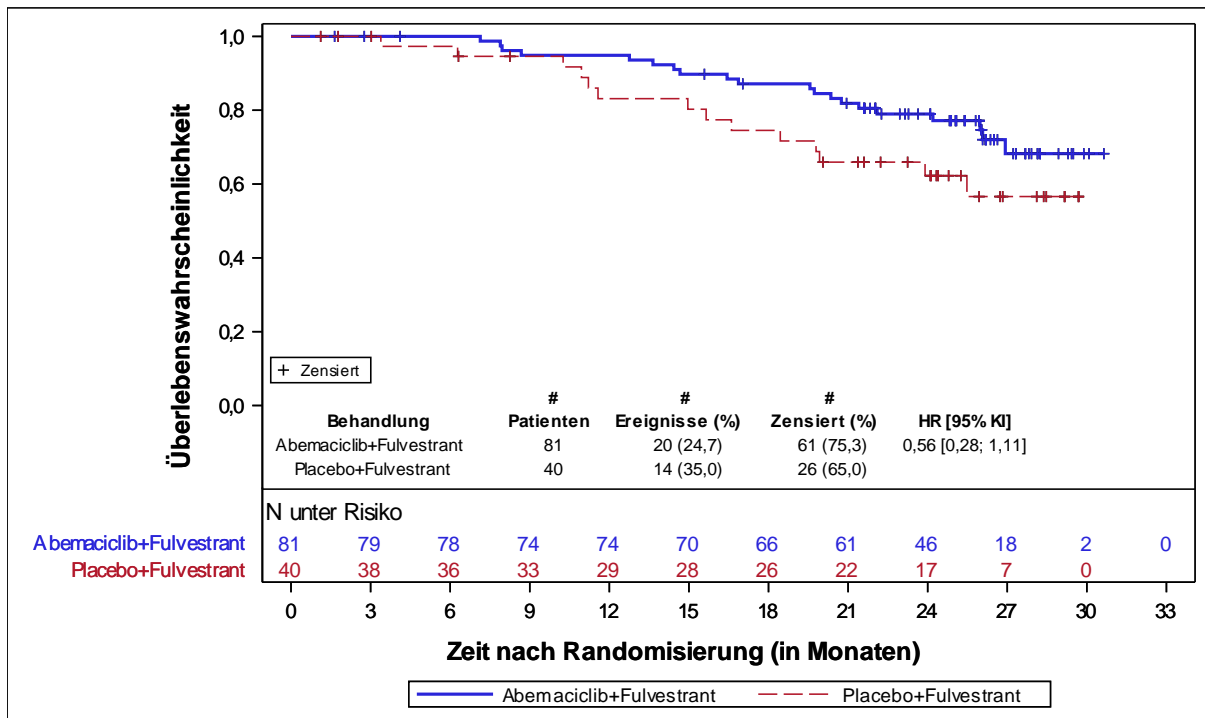


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-plus)

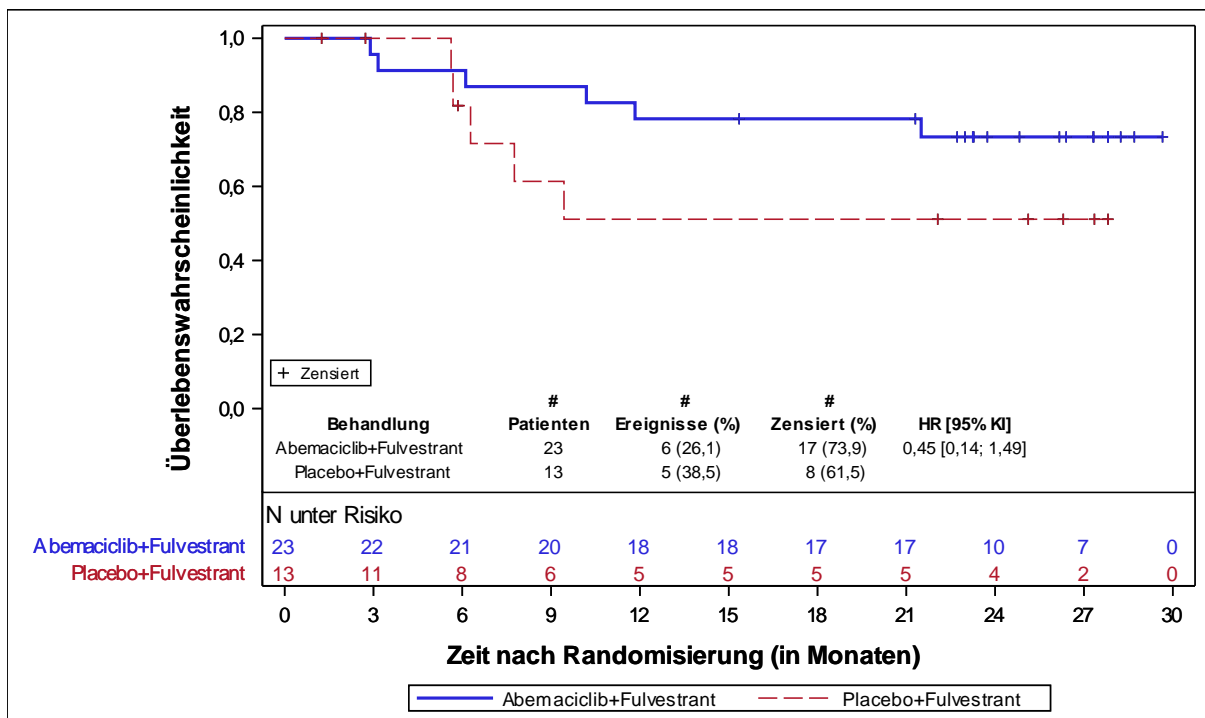
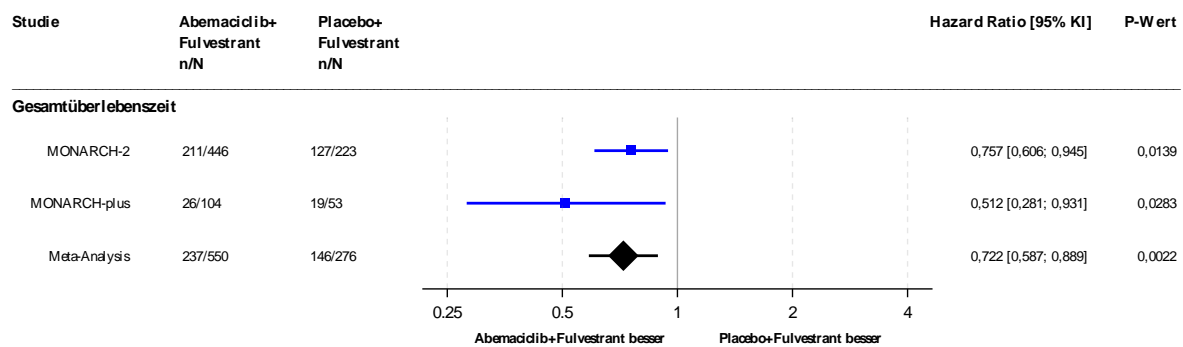


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-plus)

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.



Heterogenität: Cochran Q-test=1,4468, P-Wert=0,2290, I² Index=30,9%

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-8: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (basierend auf den prädefinierten Analysen gemäß Studienprotokoll)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Studienpopulation

Die Ergebnisse der ITT-Populationen der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt Gesamtüberleben eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I²-Index von 30,9% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,722 [0,587;0,889], p=0,0022).

Bei Betrachtung der postmenopausalen Patientinnen unter Einschluss der vollständig endokrinnativen Patientinnen war die Heterogenität anhand des I²-Index von 37,3% ebenfalls unbedeutend und die entsprechende Meta-Analyse zeigte Behandlungseffekte derselben Größe (HR [95%-KI]: 0,733 [0,588;0,913], p=0,0056). Vergleiche hierzu die weiteren unterstützenden Analysen in Anhang 4-G.

Aus den oben genannten methodischen Aspekten, sowie in Anbetracht der vorliegenden aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben – insbesondere in der Studie MONARCH-2 – sieht Lilly in dieser besonderen Datenkonstellation eine hinreichende Grundlage, um für den

Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Meta-Analyse in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen heranzuziehen. Es ergeben sich bei dem für die Bewertung relevanten Endpunkt Gesamtüberleben keine wesentlichen Unterschiede zwischen den betrachteten Subpopulationen und der Gesamtpopulation, lediglich die statistische Signifikanz wurde in der Teilpopulation A1 – anders als bei der Gesamtpopulation und der Teilpopulation B1 – nicht erreicht.

Die nachfolgend dargestellten Forest-Plots zu den Teilpopulationen veranschaulichen die nahezu identische Effektrichtung und Lage der Punktschätzer der Teilpopulationen. Lediglich die zugehörigen Konfidenzintervalle sind, wie zu erwarten, in den kleineren Teilpopulationen etwas breiter.

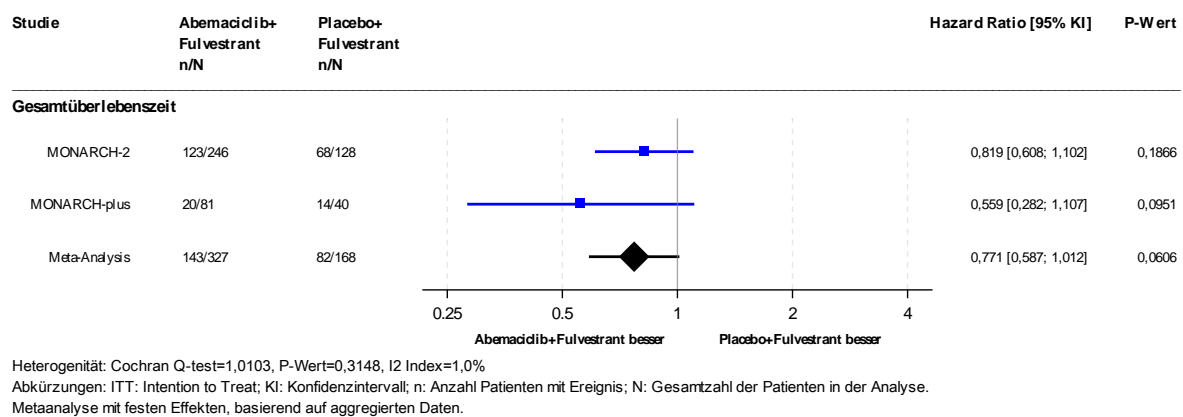


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

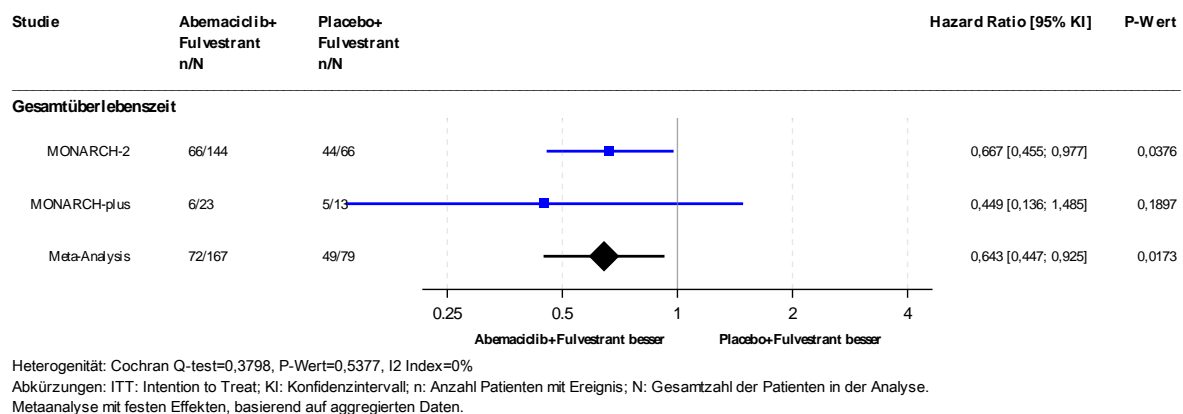


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [84] und G-BA [11] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation; die zugehörigen Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung (siehe Anhang 4-E, Item 4a, Einschlusskriterium 5) wurde objektive Progression gewertet, falls mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war. - Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation ohne Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, wurde objektive Progression gewertet, falls der Tumor lokal wieder auftrat oder sich eine metastatische Erkrankung neu entwickelte. - Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation mit Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, sollten neue Baseline-Messungen durchgeführt und nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt werden. - Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keine Progression aufwies oder bereits verstorben war, wurde die Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Datum der letzten Tumorbewertung ohne Progression zensiert. Das Datum entspricht dabei dem <ul style="list-style-type: none"> o Datum der Randomisierung, falls zu Baseline oder nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde und die Patientin am Leben war. o Datum der letzten Tumorbewertung, falls nach Baseline eine Tumorbewertung durchgeführt wurde, die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine Progression aufwies, oder falls die Patientin vor dokumentierter

Studie	Operationalisierung
	<p>Progression der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost-to-Follow-up) war oder verstarb.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Datum der letzten ordnungsgemäßen Tumoruntersuchung oder Datum der Randomisierung (je nachdem was später war), falls dokumentierte Progression oder der Tod nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ausgefallenen Tumoruntersuchungen festgestellt wurde. <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für alle Analysen wurde die ITT-Population (gemäß der Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2.1 getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1) herangezogen.</p>
MONARCH-plus	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell: Das progressionsfreie Überleben wurde analog zur MONARCH-2 definiert und operationalisiert.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population der Kohorte B (getrennt nach A1 und B1) herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung; B1: Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus. Es wurden sämtliche Tumormessungen gesammelt und gespeichert. Das Tumorsprechen wurde durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST Version 1.1) bewertet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (mit Faktor Behandlung) dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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.

MONARCH-2

Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
PFS					
A1 (Erstlinie)	163/246 (66,3)	16,44 [14,17;19,73]	109/128 (85,2)	11,08 [7,43;15,91]	0,596 [0,467;0,761], <0,0001

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	103/144 (71,5)	16,14 [12,00;19,69]	59/66 (89,4)	6,84 [4,14;9,47]	0,476 [0,344;0,659], <0,0001
Datenschnitt: 20.06.2019 ITT-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

In beiden betrachteten Populationen zeigt sich für den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant. In der Population A1 betrug die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 11,08 Monate. In der Population B1 betrug die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,14 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 6,84 Monate.

Ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zeigte sich sowohl in der Population A1 (HR [95%-KI]: 0,596 [0,467;0,761], $p < 0,0001$) als auch in der Population B1 (HR [95%-KI]: 0,476 [0,344;0,659], $p < 0,0001$).

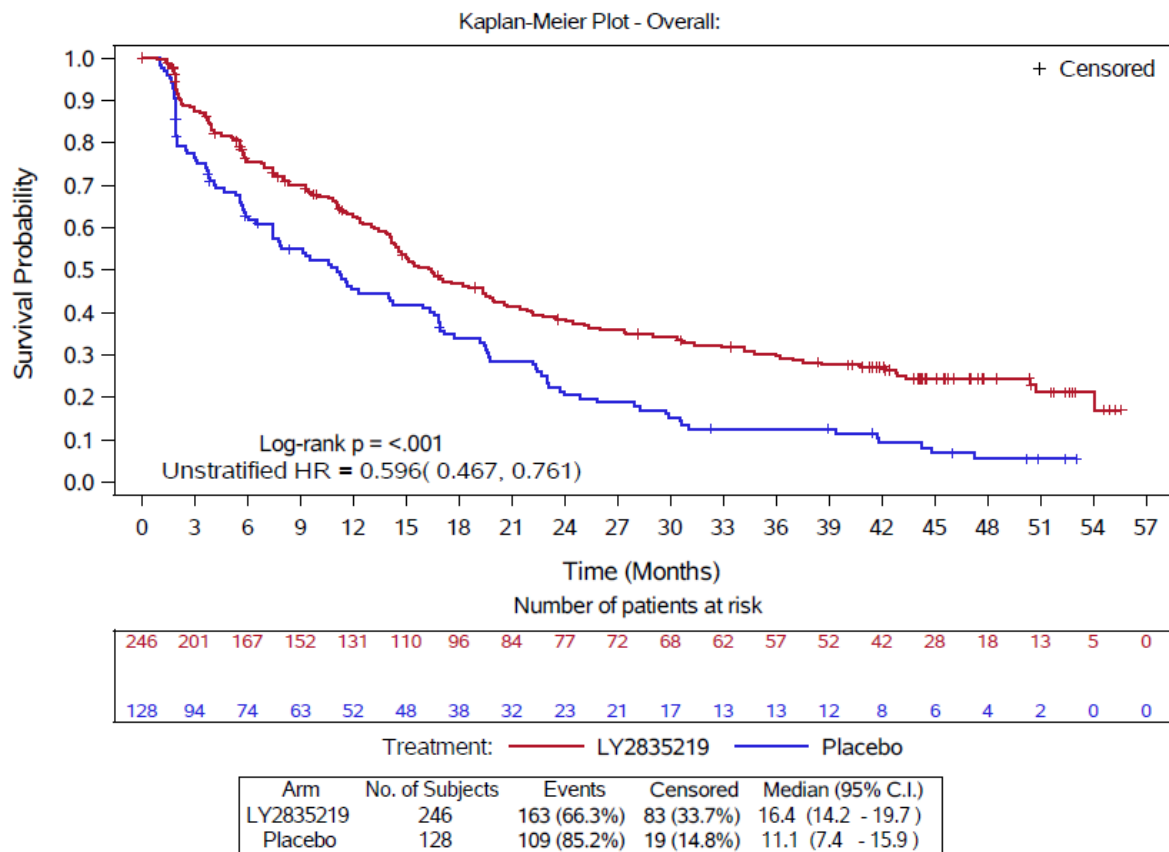


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2)

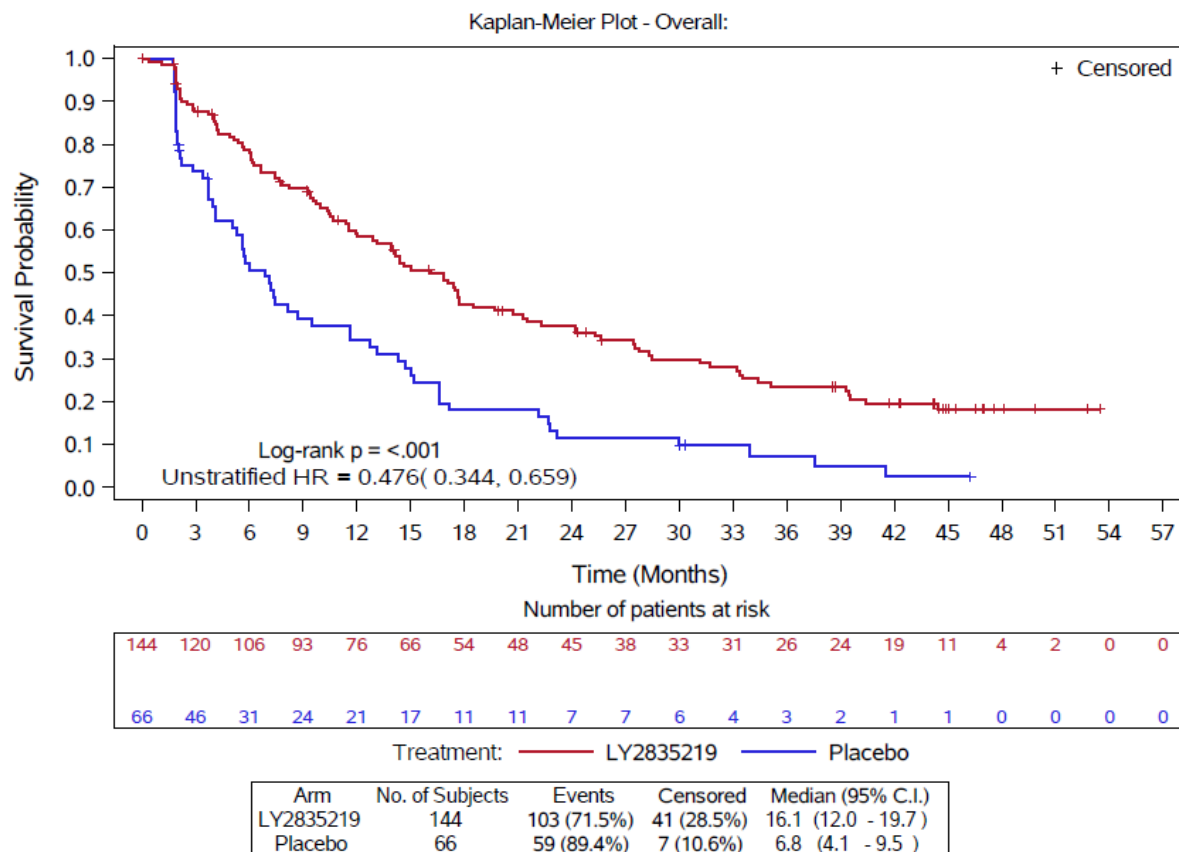


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2)

MONARCH-plus

Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Progressionsfreie Überlebenszeit					
A1 (Erstlinie)	57/81 (70,4)	11,4 [9,53;16,96]	31/40 (77,5)	5,7 [3,65;11,21]	0,63 [0,41;0,98] 0,0382
B1 (Zweitlinie)	14/23 (60,9)	15,8 [7,43;NE]	10/13 (76,9)	5,6 [1,68;7,69]	0,34 [0,14;0,79] 0,0087

Datenschnitt: 18.05.2020, ITT-Population
 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test
 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie);
 B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Auch in der Studie MONARCH-plus zeigt sich im Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant. Die Vorteile sind sowohl in Population A1 (HR [95%-KI]: 0,63 [0,41;0,98], p=0,0382) als auch in Population B1 (HR [95%-KI]: 0,34 [0,14;0,79], p=0,0087) statistisch signifikant.

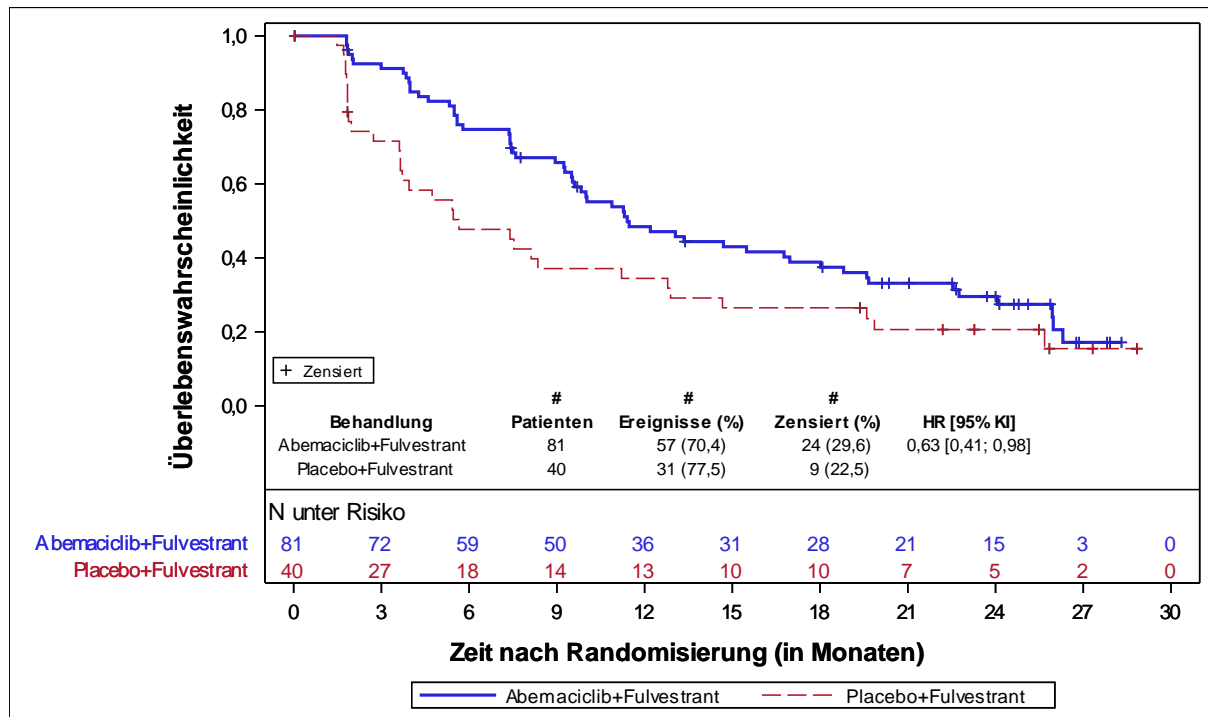


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-plus)

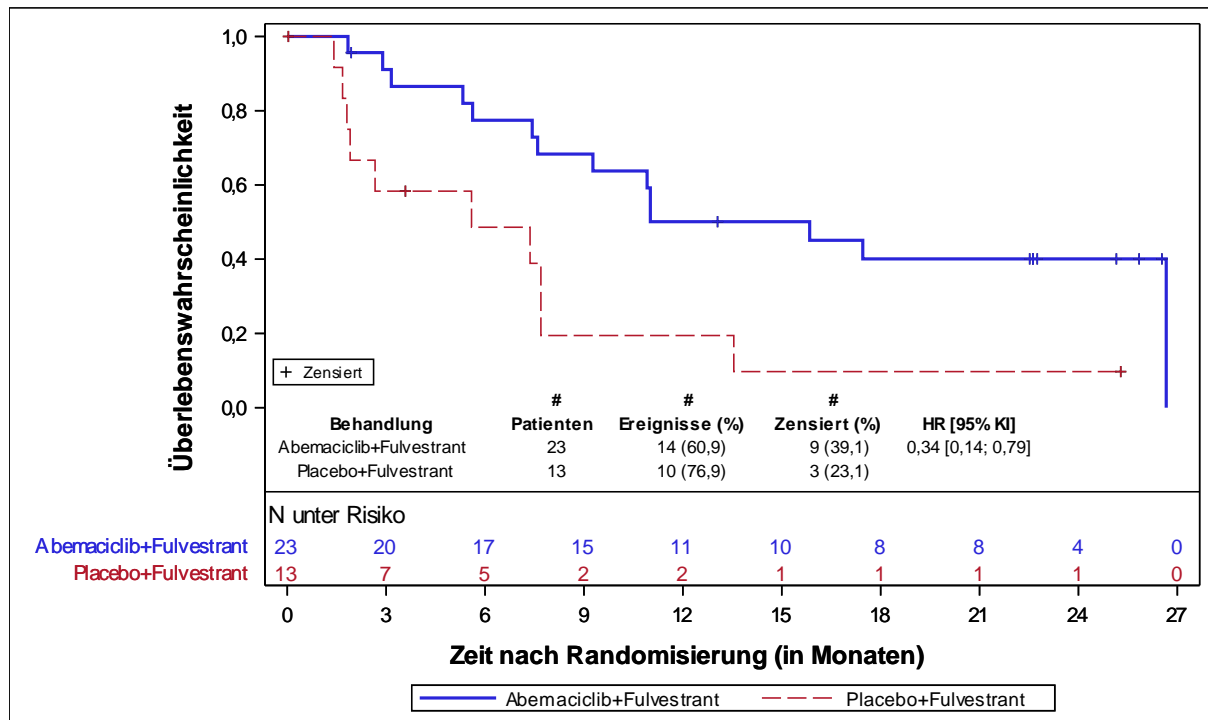


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-plus)

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.

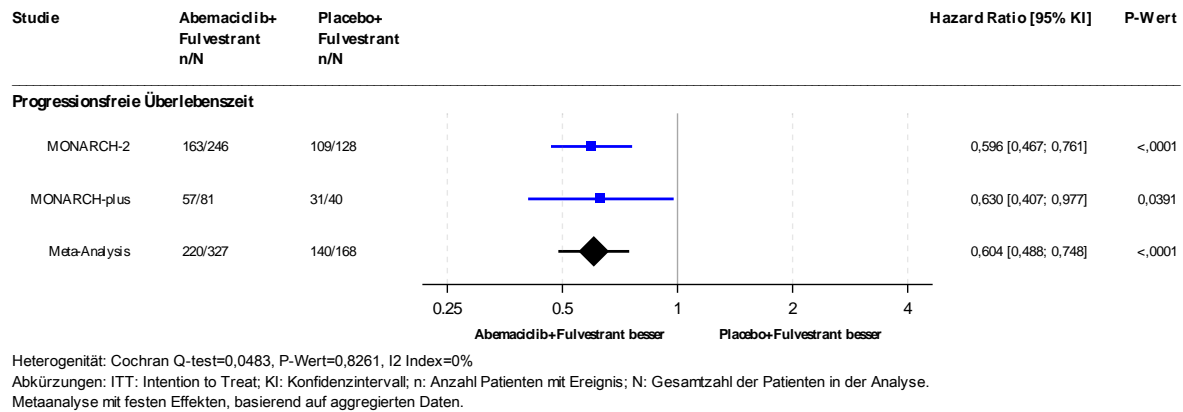


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt progressionsfreies Überleben eine gleiche Effektrichtung mit nahezu identischer Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I²-Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abemaciclib+fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,604 [0,488;0,748], p<0,0001).

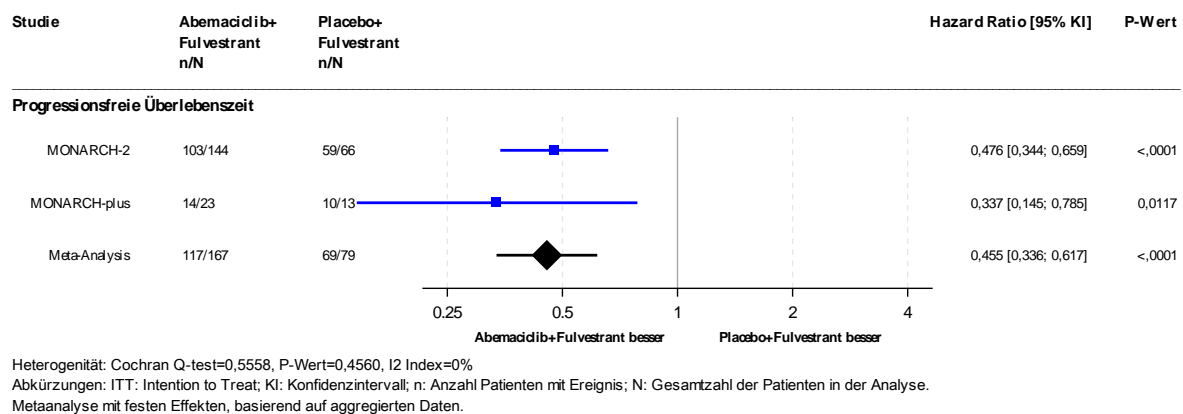


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt progressionsfreies Überleben eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,455 [0,336;0,617], $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus, operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintritt). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. Die Beurteilung erfolgte zudem über einen BICR mittels eines unabhängigen Komitees von Radiologen, somit ist davon auszugehen, dass die Behandlung dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprach.

Das progressionsfreie Überleben kann grundsätzlich über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren – auch, um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	Für den Endpunkt wurden vier Auswertungen definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Von den gegebenen Therapien wurden die folgenden Therapien nicht als Chemotherapie bewertet:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Everolimus und Exemestan (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen) ○ Bevacizumab plus Anastrozol ○ Bevacizumab plus Durvalumab <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie (bzw. intravenösen Chemotherapie/endokrinen Therapie/[jeglichen] Therapie) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Falls für die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt war, ob diese eine nachfolgende Chemotherapie (bzw. intravenöse Chemotherapie/endokrine Therapie/[(jegliche] Therapie) erhielt, oder die Patientin bereits verstorben war, wurde die Zeit zum spätesten Datum, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war (bis einschließlich dem Datum des Datenschnitts), zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analysen wurde die ITT-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1 und gemäß der Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2.1) herangezogen.</p>
MONARCH-plus	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MONARCH-2

Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen definiert war. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt.

Die Analyse des Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (mit Faktor Behandlung) dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde demnach als niedrig bewertet.

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 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie					
A1 (Erstlinie)	148/246 (60,2)	25,81 [19,63;32,19]	92/128 (71,9)	22,13 [16,60;26,37]	0,730 [0,562;0,947], 0,0175
B1 (Zweitlinie)	89/144 (61,8)	21,07 [17,72;25,71]	58/66 (87,9)	10,52 [7,63;19,17]	0,497 [0,356;0,694], <0,0001
Datenschnitt: 20.06.2019 ITT-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

In der Studie MONARCH-2 wurden bezogen auf die Gesamtpopulation (ITT) 72,9% (336/461) der Patientinnen, die nach Erhalt der Studienmedikation einen Progress erlitten und im Anschluss mit einer systemischen Therapie therapiert wurden, mit einer Chemotherapie behandelt.

In beiden betrachteten Populationen zeigt sich für den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant eine deutlich verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant.

In der Population A1 betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Fulvestrant 25,81 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 22,13 Monate. In der Population B1 betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Fulvestrant 21,07 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 10,52 Monate.

Für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm sowohl in der Population A1 (HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], p=0,0175), als auch in der Population B1 (HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], p<0,0001).

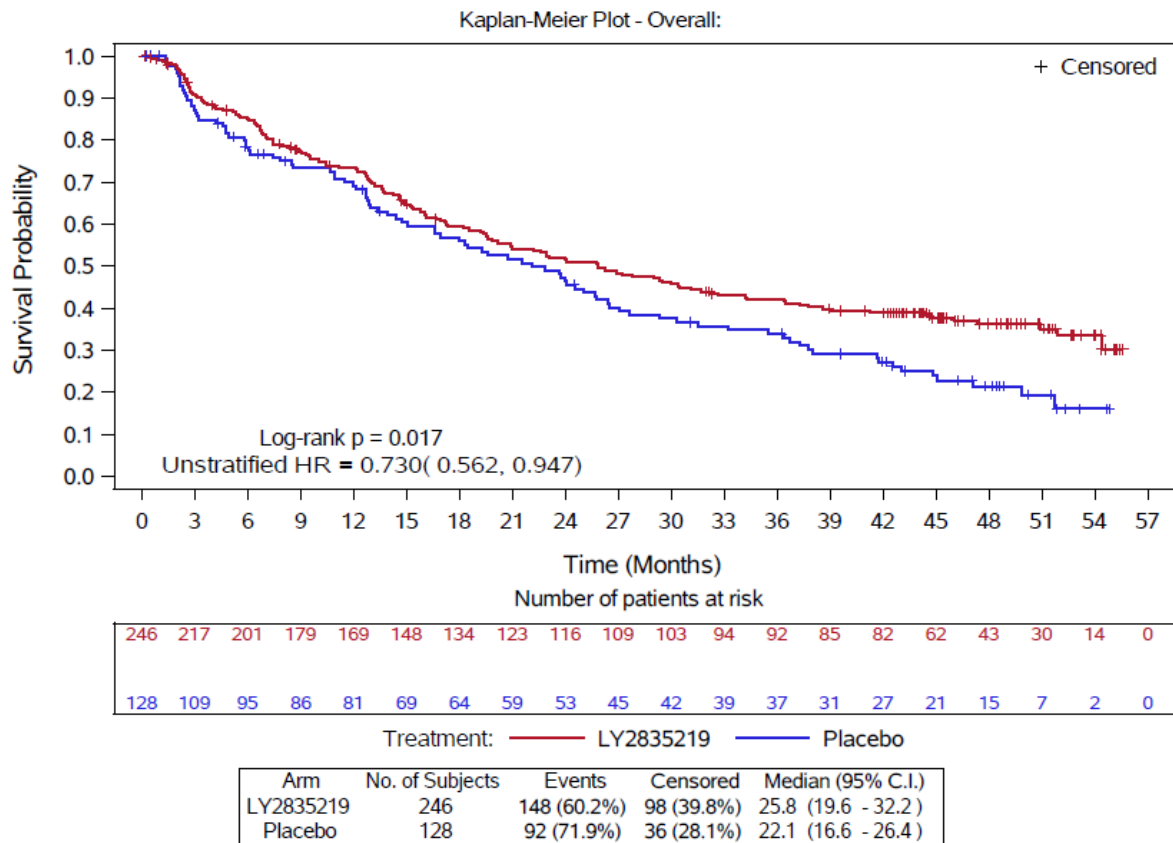


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1; MONARCH-2)

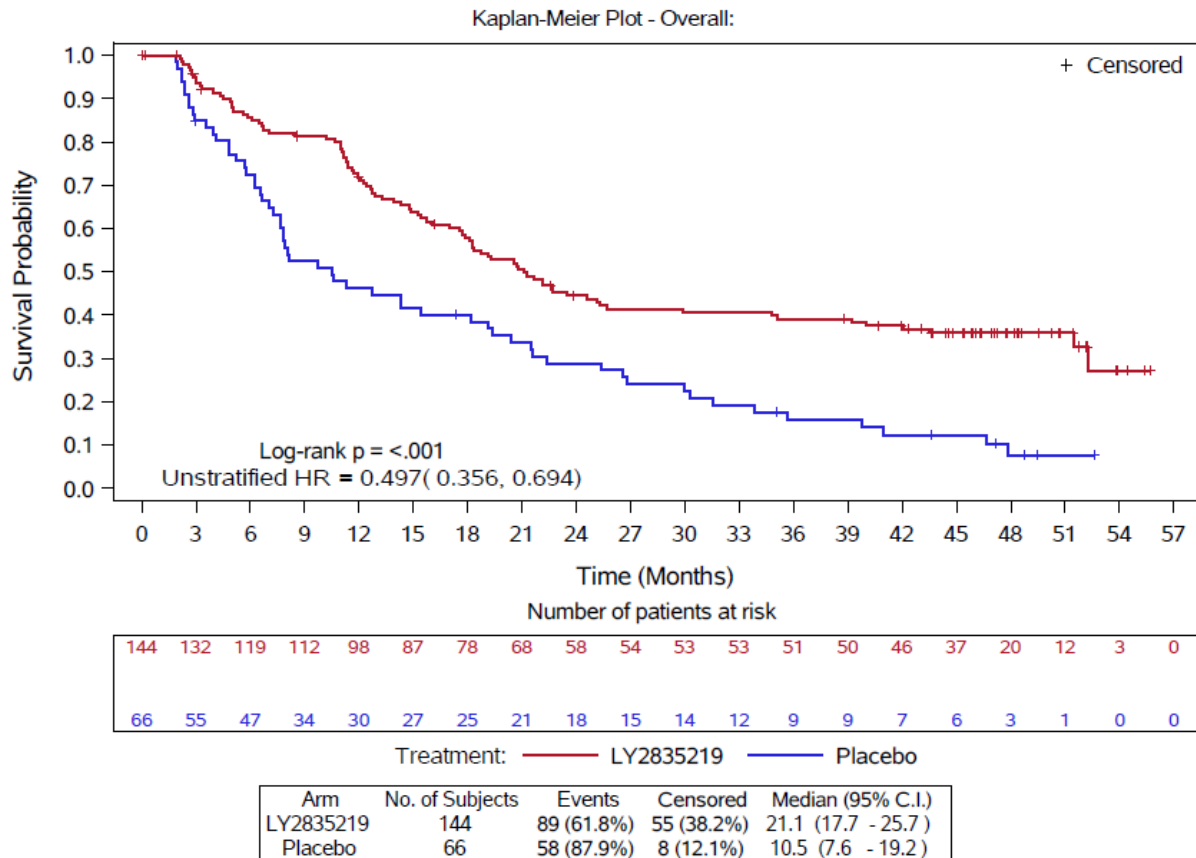


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1; MONARCH-2)

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.

Die Meta-Analyse zu Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt nur bei einer der RCT erhoben wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die bei der Auswertung der vorliegenden Nutzenbewertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie/Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie dargestellten nach Studienende der Studie MONARCH-2 verabreichten Chemotherapeutika, sind für den Versorgungskontext in Deutschland gleichermaßen relevant; daher ist von einer Übertragbarkeit auf den Deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ○ EORTC-QLQ-BR23: die vier Symptomskalen Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall ○ mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Alle Fragebögen wurden zur Baseline, am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurde für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald folgendes Ereignis stattfand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. <p>Nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Das Ereignis Verbesserung konnte während des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> ○ Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (≥ 1 Stufe, gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [76]) ○ Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der beiden oben genannten Ereignisse. <p>Patientinnen, die zum Auswertzeitpunkt kein Ereignis für eine Skala aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Scores für diese Skala zensiert. Patientinnen ohne auswertbare Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patientinnen mit einem Ereignis nach einer Folge von mindestens einem nicht ausgefüllten oder nicht auswertbaren Fragebogen wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Fragebogens zensiert. Sollte dies die Baseline gewesen sein, so war der Zeitpunkt der Zensierung der der Randomisierung.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
MONARCH-plus	<p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ○ mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ <p>Erhebungszeitpunkte: Alle Fragebögen wurden zweimal zur Baseline (Tag -14 bis Tag -1, und am ersten Tag des Zyklus 1), am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Die Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 erfolgte analog zur MONARCH-2. Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline <p>betrachtet.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Kohorte B, Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; WHO: World Health Organization</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MONARCH-2

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, des EORTC-QLQ-BR23 sowie des mBPI-sf zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 20.06.2019 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich in einigen späteren Zyklen lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientenzahlen in diesen bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen eines Fragebogens zum Unterschreiten dieser Grenze führte.

Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgte subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung. Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wird demnach als niedrig bewertet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wird für den Endpunkt die Safety-Population. Diese unterscheidet sich von der ITT-Population lediglich um Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden und solche, die trotz Randomisierung in eine Gruppe die Therapie der anderen Behandlungsgruppe erhalten haben. Die Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0

zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht. Die Safety-Population enthält im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm fünf Patientinnen weniger.

Die Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	238/245 (97,1)	125/128 (97,7)	238/245 (97,1)	125/128 (97,7)	233/245 (95,1)	123/128 (96,1)
Zyklus 2	219/228 (96,1)	114/124 (91,9)	216/228 (94,7)	113/124 (91,1)	214/228 (93,9)	111/124 (89,5)
Zyklus 3	204/210 (97,1)	105/109 (96,3)	201/210 (95,7)	104/109 (95,4)	201/210 (95,7)	101/109 (92,7)
Zyklus 5	173/183 (94,5)	86/89 (96,6)	172/183 (94,0)	88/89 (98,9)	172/183 (94,0)	84/89 (94,4)
Zyklus 7	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)	158/169 (93,5)	75/77 (97,4)
Zyklus 9	145/152 (95,4)	70/71 (98,6)	145/152 (95,4)	69/71 (97,2)	144/152 (94,7)	68/71 (95,8)
Zyklus 11	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)	133/140 (95,0)	63/64 (98,4)
Zyklus 13	124/129 (96,1)	56/58 (96,6)	124/129 (96,1)	57/58 (98,3)	123/129 (95,3)	57/58 (98,3)
Zyklus 16	101/112 (90,2)	47/51 (92,2)	100/112 (89,3)	47/51 (92,2)	100/112 (89,3)	47/51 (92,2)
Zyklus 19	85/97 (87,6)	43/43 (100,0)	86/97 (88,7)	43/43 (100,0)	86/97 (88,7)	42/43 (97,7)
Zyklus 22	80/90 (88,9)	33/37 (89,2)	81/90 (90,0)	33/37 (89,2)	80/90 (88,9)	33/37 (89,2)
Zyklus 25	71/76 (93,4)	27/29 (93,1)	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)
Zyklus 28	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)
Zyklus 31	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)	62/70 (88,6)	16/17 (94,1)
Zyklus 34	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)
Zyklus 37	58/64 (90,6)	11/12 (91,7)	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)
Zyklus 40	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)
Zyklus 43	54/56 (96,4)	11/11	53/56 (94,6)	11/11	53/56 (94,6)	11/11

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
		(100,0)		(100,0)		(100,0)
Zyklus 46	44/48 (91,7)	9/9 (100,0)	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)
Zyklus 49	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)	33/36 (91,7)	6/7 (85,7)
Zyklus 52	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 55	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 58	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	135/180 (75,0)	84/106 (79,2)	136/180 (75,6)	84/106 (79,2)	136/180 (75,6)	81/106 (76,4)

Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	141/143 (98,6)	66/66 (100,0)	141/143 (98,6)	66/66 (100,0)	136/143 (95,1)	66/66 (100,0)
Zyklus 2	127/132 (96,2)	63/65 (96,9)	126/132 (95,5)	63/65 (96,9)	124/132 (93,9)	63/65 (96,9)
Zyklus 3	118/123 (95,9)	57/59 (96,6)	118/123 (95,9)	56/59 (94,9)	114/123 (92,7)	56/59 (94,9)
Zyklus 5	109/111 (98,2)	44/45 (97,8)	109/111 (98,2)	44/45 (97,8)	106/111 (95,5)	43/45 (95,6)
Zyklus 7	95/100 (95,0)	33/35 (94,3)	95/100 (95,0)	32/35 (91,4)	93/100 (93,0)	33/35 (94,3)
Zyklus 9	90/95 (94,7)	23/23 (95,8)	92/95 (96,8)	23/24 (95,8)	91/95 (95,8)	23/24 (95,8)
Zyklus 11	83/89 (93,3)	21/22 (95,5)	83/89 (93,3)	21/22 (95,5)	84/89 (94,4)	21/20 (95,5)
Zyklus 13	77/79 (97,5)	20/21 (95,2)	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)
Zyklus 16	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)	64/70 (91,4)	15/16 (93,8)
Zyklus 19	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)	57/58 (98,3)	13/13 (100,0)
Zyklus 22	48/51 (94,1)	10/11 (90,9)	49/51 (96,1)	10/11 (90,9)	47/51 (92,2)	10/11 (90,9)
Zyklus 25	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Zyklus 28	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)
Zyklus 31	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)	29/33 (87,9)	7/7 (100,0)
Zyklus 34	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)
Zyklus 37	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)
Zyklus 40	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 43	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)	21/22 (95,5)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)	13/18 (72,2)	2/2 (100,0)
Zyklus 49	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)	12/14 (85,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 52	4/6 (66,7)	1/1 (100,0)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 55	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 58	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	91/116 (78,4)	53/63 (84,1)	92/116 (79,3)	53/63 (84,1)	90/116 (77,6)	51/63 (81,0)
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität						

MONARCH-plus

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie des mBPI-sf zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 18.05.2020 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich in einigen späteren Zyklen lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientenzahlen in diesen bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen eines Fragebogens zum Unterschreiten dieser Grenze führte.

Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgte subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung. Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wird demnach als niedrig bewertet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wird für den Endpunkt die Safety-Population. Diese unterscheidet sich von der ITT-Population lediglich um Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden und solche, die trotz Randomisierung in eine Gruppe die Therapie der anderen Behandlungsgruppe erhalten haben. Die Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0

zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht. Die Safety-Population unterschied sich nicht von der ITT-Population.

Die Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-plus – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N(%)	Placebo+ Fulvestrant n/N(%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N(%)	Placebo+ Fulvestrant n/N(%)
Baseline	78/81 (96,3)	38/39 (97,4)	77/81 (95,1)	38/39 (97,4)
Zyklus 1	67/71 (94,4)	30/31 (96,8)	67/71 (94,4)	30/31 (96,8)
Zyklus 2	76/79 (96,2)	37/38 (97,4)	76/79 (96,2)	37/38 (97,4)
Zyklus 3	70/74 (94,6)	29/29 (100,0)	69/74 (93,2)	29/29 (100,0)
Zyklus 5	64/67 (95,5)	22/22 (100,0)	64/67 (95,5)	22/22 (100,0)
Zyklus 7	56/59 (94,9)	17/17 (100,0)	56/59 (94,9)	17/17 (100,0)
Zyklus 9	49/52 (94,2)	15/15 (100,0)	49/52 (94,2)	15/15 (100,0)
Zyklus 11	36/41 (87,8)	12/12 (100,0)	36/41 (87,8)	12/12 (100,0)
Zyklus 13	34/36 (94,4)	11/11 (100,0)	34/36 (94,4)	11/11 (100,0)
Zyklus 16	29/31 (93,5)	9/9 (100,0)	29/31 (93,5)	9/9 (100,0)
Zyklus 19	25/27 (92,6)	9/9 (100,0)	25/27 (92,6)	9/9 (100,0)
Zyklus 22	20/22 (90,9)	8/8 (100,0)	20/22 (90,9)	8/8 (100,0)
Zyklus 25	14/16 (87,5)	6/6 (100,0)	14/16 (87,5)	6/6 (100,0)
Zyklus 28	6/9 (66,7)	3/3 (100,0)	6/9 (66,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 31	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Follow-up	46/59 (78,0)	23/30 (76,7)	46/59 (78,0)	23/30 (76,7)
Datenschnitt: 18.05.2020, ITT-Population Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität				

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-plus – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N(%)	Placebo+ Fulvestrant n/N(%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N(%)	Placebo+ Fulvestrant n/N(%)
Baseline	20/23 (87,0)	13/13 (100,0)	20/23 (87,0)	13/13 (100,0)
Zyklus 1	15/19 (78,9)	12/13 (92,3)	15/19 (78,9)	12/13 (92,3)
Zyklus 2	18/22 (81,8)	12/12 (100,0)	18/22 (81,8)	12/12 (100,0)
Zyklus 3	18/21 (85,7)	8/8 (100,0)	18/21 (85,7)	8/8 (100,0)
Zyklus 5	16/19 (84,2)	7/7 (100,0)	16/19 (84,2)	7/7 (100,0)
Zyklus 7	16/18 (88,9)	5/5 (100,0)	16/18 (88,9)	5/5 (100,0)
Zyklus 9	12/15 (80,0)	2/2 (100,0)	12/15 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 11	12/14 (85,7)	2/2 (100,0)	12/14 (85,7)	2/2 (100,0)
Zyklus 13	9/11 (81,8)	2/2 (100,0)	9/11 (81,8)	2/2 (100,0)
Zyklus 16	9/11 (81,8)	1/1 (100,0)	9/11 (81,8)	1/1 (100,0)
Zyklus 19	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 22	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 28	2/4 (50,0)	1/1 (100,0)	2/4 (50,0)	1/1 (100,0)
Follow-up	9/13 (69,2)	5/7 (71,4)	9/13 (69,2)	5/7 (71,4)
Datenschnitt: 18.05.2020, ITT-Population Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität				

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.

MONARCH-2

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Appetitlosigkeit					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	55/245 (22,4)	NE [47,05;NE]	26/128 (20,3)	48,46 [27,68;NE]	0,931 [0,582;1,491], 0,768
B1 (Zweitlinie)	43/143 (30,1)	39,65 [28,47;NE]	22/66 (33,3)	34,95 [9,27;NE]	0,597 [0,354;1,009], 0,051
Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	65/245 (26,5)	49,91 [44,48;NE]	15/128 (11,7)	NE [48,46;NE]	2,134 [1,213;3,753], 0,007
B1 (Zweitlinie)	42/143 (29,4)	45,40 [38,96;54,41]	12/66 (18,2)	NE [23,05;NE]	1,269 [0,662;2,435], 0,479
Dyspnoe					
A1 (Erstlinie)	65/245 (26,5)	47,21 [42,84;51,35]	23/128 (18,0)	NE [40,37;NE]	1,163 [0,718;1,883], 0,540
B1 (Zweitlinie)	44/143 (30,8)	44,94 [33,37;49,02]	16/66 (24,2)	NE [23,97;NE]	0,930 [0,520;1,665], 0,809
Fatigue					
A1 (Erstlinie)	90/245 (36,7)	41,33 [32,48;52,08]	53/128 (41,4)	22,59 [11,51;39,19]	0,726 [0,514;1,027], 0,068
B1 (Zweitlinie)	71/143 (49,7)	22,88 [14,60;29,95]	37/66 (56,1)	7,59 [4,67;28,47]	0,675 [0,451;1,012], 0,054
Finanzielle Schwierigkeiten					
A1 (Erstlinie)	45/245 (18,4)	NE [50,47;NE]	24/128 (18,8)	51,91 [44,78;NE]	0,751 [0,454;1,241], 0,262
B1 (Zweitlinie)	17/143 (11,9)	NE [NE;NE]	9/66 (13,6)	38,86 [23,97;NE]	0,581 [0,257;1,317], 0,188
Verstopfung					
A1 (Erstlinie)	33/245 (13,5)	NE [47,67;NE]	24/128 (18,8)	49,74 [35,97;NE]	0,526 [0,308;0,900], 0,017
B1 (Zweitlinie)	29/143 (20,3)	NE [38,96;NE]	15/66 (22,7)	NE [15,68;NE]	0,543 [0,287;1,027], 0,057
Schlaflosigkeit					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	47/245 (19,2)	51,85 [46,88;NE]	25/128 (19,5)	NE [30,08;NE]	0,707 [0,430;1,162], 0,169
B1 (Zweitlinie)	36/143 (25,2)	41,95 [34,32;NE]	18/66 (27,3)	34,95 [15,72;NE]	0,580 [0,325;1,034], 0,062
Übelkeit und Erbrechen					
A1 (Erstlinie)	50/245 (20,4)	NE [47,67;NE]	35/128 (27,3)	30,71 [22,68;46,09]	0,542 [0,349;0,843], 0,006
B1 (Zweitlinie)	32/143 (22,4)	44,94 [41,46;NE]	21/66 (31,8)	28,47 [9,63;NE]	0,491 [0,280;0,859], 0,011
Schmerz					
A1 (Erstlinie)	64/245 (26,1)	51,85 [42,90;NE]	38/128 (29,7)	33,34 [17,79;NE]	0,691 [0,458;1,042], 0,075
B1 (Zweitlinie)	41/143 (28,7)	44,19 [29,95;NE]	26/66 (39,4)	22,95 [12,69;37,48]	0,485 [0,294;0,802], 0,004
Datenschnitt: 20.06.2019 ITT-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Es zeigen sich in beiden Populationen überwiegend positive Effekte der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant auf die patientenberichtete Symptomatik, der einzige Nachteil zeigt sich in der Skala zu Diarrhoe.

In der Skala Diarrhoe ergaben sich statistisch signifikante Nachteile in der Population A1 zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 2,134 [1,213;3,753], p=0,007).

Die Skala Verstopfung zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population A1 (HR [95%-KI]: 0,526 [0,308;0,900], p=0,017).

In der Skala Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant sowohl in der Population A1 (HR [95%-KI]: 0,542 [0,349;0,843], p=0,006), als auch in der Population B1 (HR [95%-KI]: 0,491 [0,280;0,859], p=0,011).

Ein signifikanter Vorteil für Schmerz zeigte sich zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population B1 (HR [95%-KI]: 0,485 [0,294;0,802], p=0,004).

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Symptome im Armbereich					
A1 (Erstlinie)	65/245 (26,5)	51,52 [41,03;NE]	51/128 (39,8)	25,12 [13,18;40,37]	0,483 [0,332;0,701], <0,001
B1 (Zweitlinie)	43/143 (30,1)	36,85 [28,93;50,63]	16/66 (24,2)	37,48 [16,57;NE]	0,851 [0,475;1,526], 0,592
Symptome im Brustbereich					
A1 (Erstlinie)	28/245 (11,4)	NE [53,03;NE]	20/128 (15,6)	NE [32,22;NE]	0,501 [0,278;0,904], 0,020
B1 (Zweitlinie)	13/143 (9,1)	NE [NE;NE]	5/66 (7,6)	NE [23,97;NE]	0,714 [0,248;2,057], 0,531
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
A1 (Erstlinie)	76/245 (31,0)	42,77 [39,42;NE]	30/128 (23,4)	38,96 [23,01;NE]	1,165 [0,761;1,785], 0,488
B1 (Zweitlinie)	52/143 (36,4)	40,70 [25,32;49,02]	16/66 (24,2)	28,47 [13,87;NE]	1,071 [0,606;1,894], 0,820
Belastung durch Haarausfall					
A1 (Erstlinie)	14/245 (5,7)	39,85 [3,78;NE]	4/128 (3,1)	25,84 [19,69;NE]	2,346 [0,760;7,239], 0,128
B1 (Zweitlinie)	10/143 (7,0)	46,55 [7,46;46,55]	2/66 (3,0)	NE [4,08;NE]	1,565 [0,327;7,495], 0,572

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 20.06.2019					
ITT-Population					
1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigten sich in der Population A1 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], $p < 0,001$ bzw. 0,501 [0,278;0,904], $p = 0,020$). Diese Effekte zeigen sich numerisch weniger ausgeprägt und von keiner statistischen Signifikanz auch in der Population B1. Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung					
A1 (Erstlinie)	124/245 (50,6)	11,1 [6,02;14,76]	64/128 (50,0)	9,3 [5,79;18,41]	0,95 [0,70;1,28] 0,7224
B1 (Zweitlinie)	70/143 (49,0)	13,9 [9,27;22,16]	32/66 (48,5)	6,0 [2,60;20,28]	0,74 [0,49;1,14] 0,1710
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline					
A1 (Erstlinie)	104/245 (42,4)	16,6 [8,09;34,92]	54/128 (42,2)	16,7 [8,68;24,69]	0,94 [0,67;1,31] 0,6945
B1 (Zweitlinie)	61/143 (42,7)	18,5 [11,11;38,73]	29/66 (43,9)	16,8 [3,75;34,95]	0,70 [0,45;1,10] 0,1209

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung					
A1 (Erstlinie)	46/245 (18,8)	NE [NE;NE]	22/128 (17,2)	NE [NE;NE]	0,94 [0,56;1,56] 0,8043
B1 (Zweitlinie)	23/143 (16,1)	NE [NE;NE]	7/66 (10,6)	NE [NE;NE]	1,10 [0,47;2,60] 0,8272
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht					

Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

MONARCH-plus

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Appetitlosigkeit					
A1 (Erstlinie)	21/81 (25,9)	NE [21,11;NE]	12/40 (30,0)	NE [10,16;NE]	0,77 [0,38;1,56] 0,4578
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	17,1 [7,59;NE]	3/13 (23,1)	NE [2,14;NE]	0,96 [0,24;3,77] 0,9510
Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	15/81 (18,5)	25,3 [25,32;NE]	2/40 (5,0)	NE [NE;NE]	3,86 [0,88;16,95] 0,0546
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [19,86;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3938

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Dyspnoe					
A1 (Erstlinie)	11/81 (13,6)	NE [NE;NE]	7/40 (17,5)	NE [NE;NE]	0,67 [0,26;1,73] 0,4014
B1 (Zweitlinie)	4/23 (17,4)	25,6 [22,85;NE]	4/13 (30,8)	NE [0,99;NE]	0,27 [0,06;1,24] 0,0737
Fatigue					
A1 (Erstlinie)	37/81 (45,7)	19,8 [8,52;NE]	15/40 (37,5)	NE [5,56;NE]	1,13 [0,62;2,06] 0,6991
B1 (Zweitlinie)	9/23 (39,1)	NE [1,91;NE]	8/13 (61,5)	5,8 [1,02;NE]	0,60 [0,23;1,58] 0,2749
Finanzielle Schwierigkeiten					
A1 (Erstlinie)	13/81 (16,0)	NE [24,23;NE]	4/40 (10,0)	NE [19,86;NE]	1,26 [0,41;3,87] 0,6891
B1 (Zweitlinie)	4/23 (17,4)	NE [18,64;NE]	3/13 (23,1)	NE [1,91;NE]	0,57 [0,12;2,66] 0,4724
Verstopfung					
A1 (Erstlinie)	11/81 (13,6)	NE [NE;NE]	7/40 (17,5)	NE [20,61;NE]	0,61 [0,23;1,57] 0,2998
B1 (Zweitlinie)	4/23 (17,4)	NE [10,42;NE]	2/13 (15,4)	NE [8,52;NE]	0,81 [0,14;4,62] 0,8171
Schlaflosigkeit					
A1 (Erstlinie)	18/81 (22,2)	NE [22,62;NE]	11/40 (27,5)	NE [8,71;NE]	0,64 [0,30;1,37] 0,2495
B1 (Zweitlinie)	4/23 (17,4)	NE [NE;NE]	3/13 (23,1)	NE [2,14;NE]	0,66 [0,14;2,97] 0,5816
Übelkeit und Erbrechen					
A1 (Erstlinie)	16/81 (19,8)	NE [24,26;NE]	9/40 (22,5)	NE [16,87;NE]	0,69 [0,30;1,56] 0,3619
B1 (Zweitlinie)	5/23 (21,7)	NE [10,42;NE]	3/13 (23,1)	NE [0,99;NE]	0,67 [0,16;2,85] 0,5817

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Schmerz					
A1 (Erstlinie)	15/81 (18,5)	NE [NE;NE]	11/40 (27,5)	NE [12,23;NE]	0,56 [0,26;1,22] 0,1397
B1 (Zweitlinie)	5/23 (21,7)	NE [7,46;NE]	6/13 (46,2)	8,6 [1,91;NE]	0,29 [0,09;0,97] 0,0329
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant für Schmerz zeigte sich in der Population B1 (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,97], p=0,0329). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

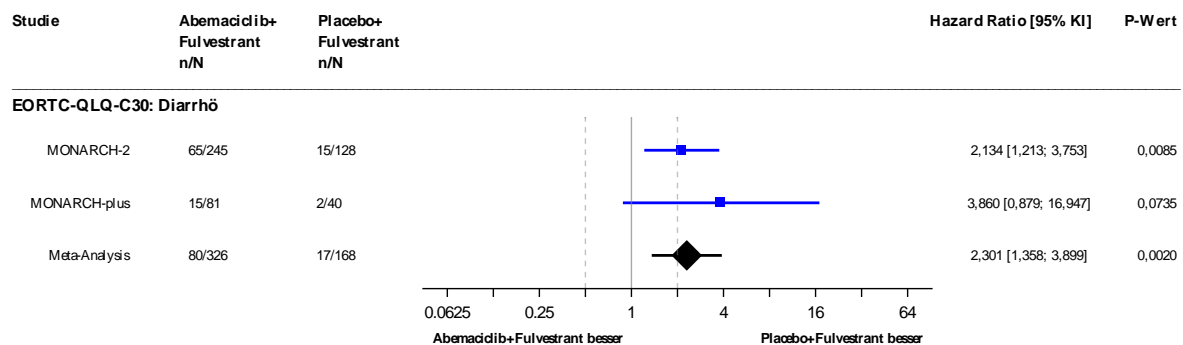
Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte					
A1 (Erstlinie)	26/81 (32,1)	NE [13,64;NE]	10/40 (25,0)	NE [10,26;NE]	1,22 [0,59; 2,53] 0,5998
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	NE [3,16;NE]	3/13 (23,1)	NE [0,99;NE]	1,45 [0,38;5,50] 0,5729
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von „Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline“ der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

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.

Der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23, ebenso wie die zwei Operationalisierungen des Endpunkts mBPI-sf („Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung“ und „Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung“) wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben, daher kann hierfür keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse des EORTC-QLQ-C30 sowie mBPI-sf („Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline“) dargestellt, diese wurden in beiden Studien erhoben.

Teilpopulation A1



Heterogenität: Cochran Q-test=0,5385, P-Wert=0,4631, I2 Index=0%

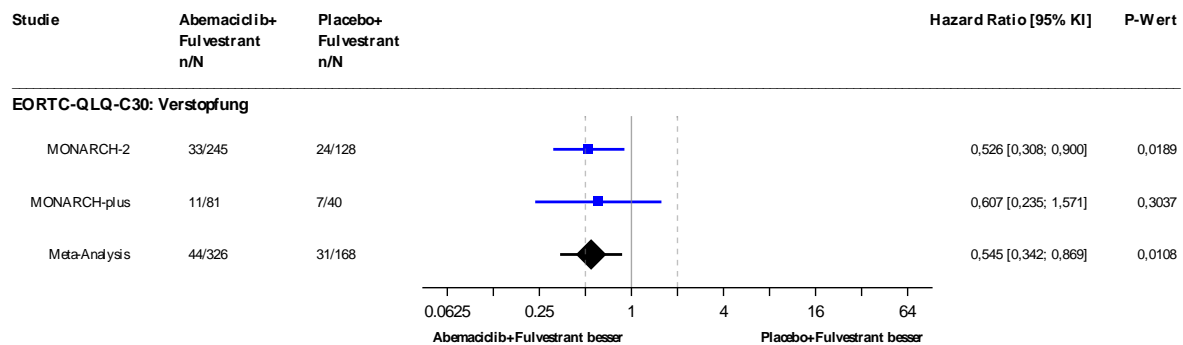
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-19: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe, Zeit bis zur dauerhaften

Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 2,301 [1,358;3,899], $p=0,0020$).



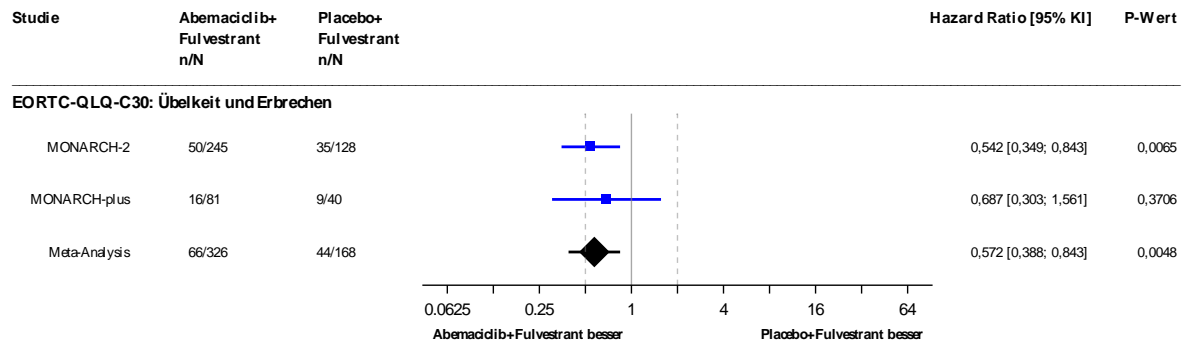
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0658, P-Wert=0,7975, I^2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-20: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,545 [0,342;0,869], $p=0,0108$).



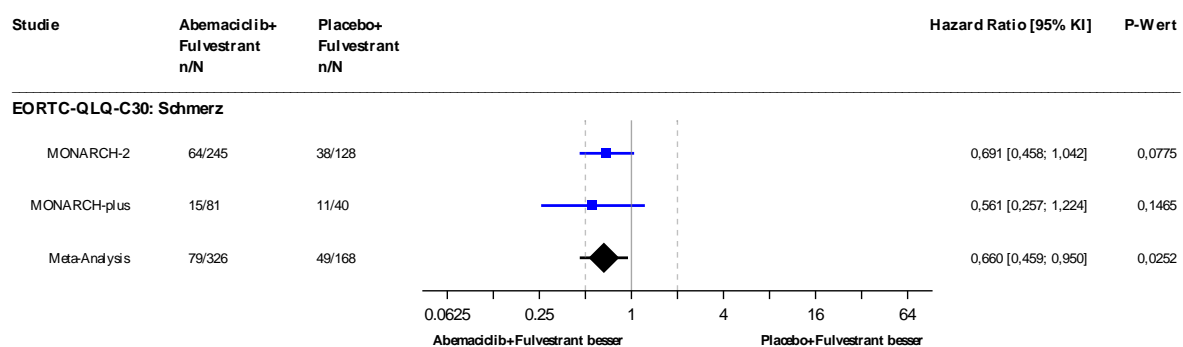
Heterogenität: Cochran Q-test=0,2488, P-Wert=0,6179, I² Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-21: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I²-Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,572 [0,388;0,843], p=0,0048).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,2154, P-Wert=0,6426, I² Index=0%

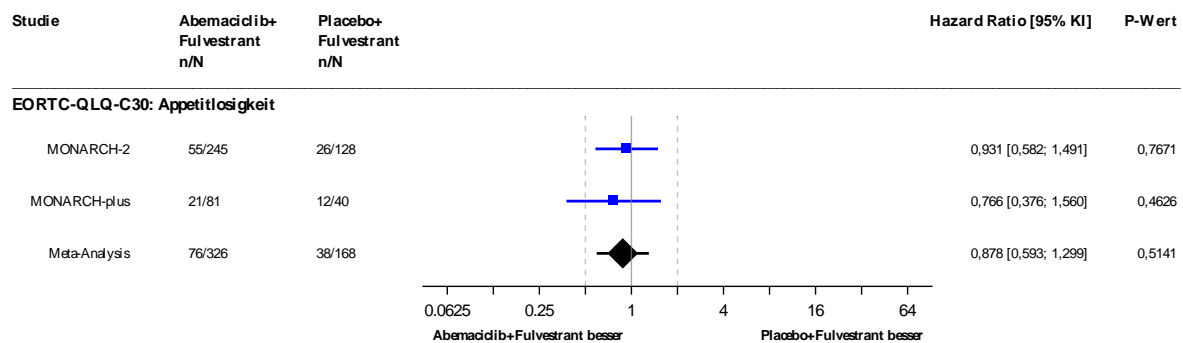
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-22: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,660 [0,459;0,950], $p=0,0252$).

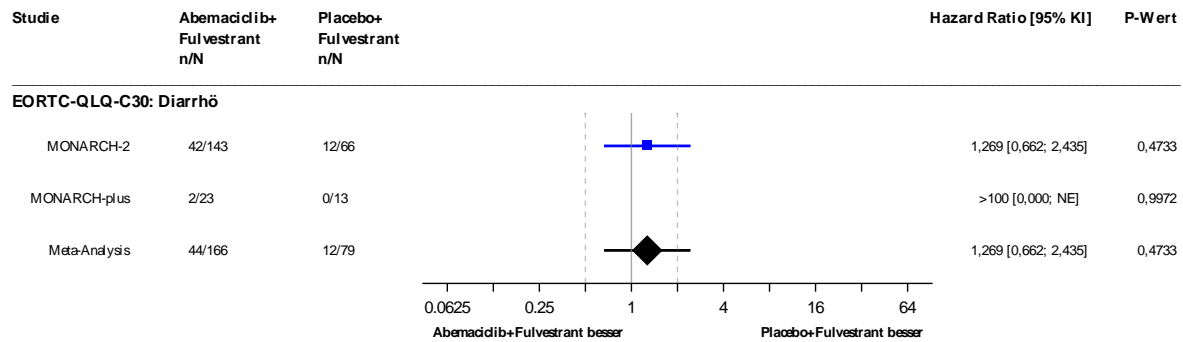
Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Population A1 nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-23 bis Abbildung 4-27).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,2017, P-Wert=0,6533, I^2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

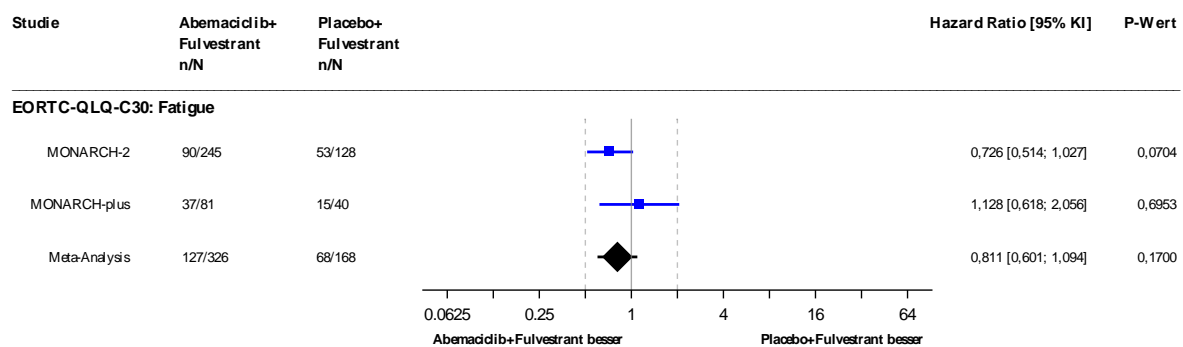
Abbildung 4-23: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9972, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

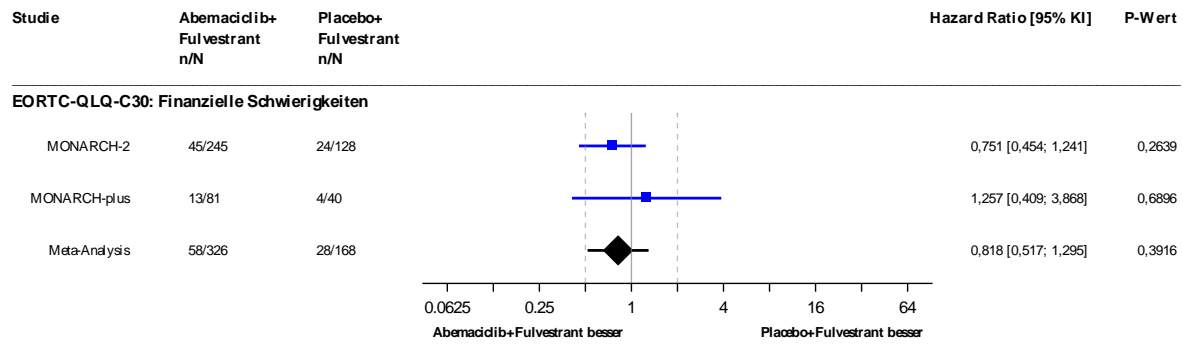
Abbildung 4-24: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=1,5443, P-Wert=0,2140, I2 Index=35,2%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

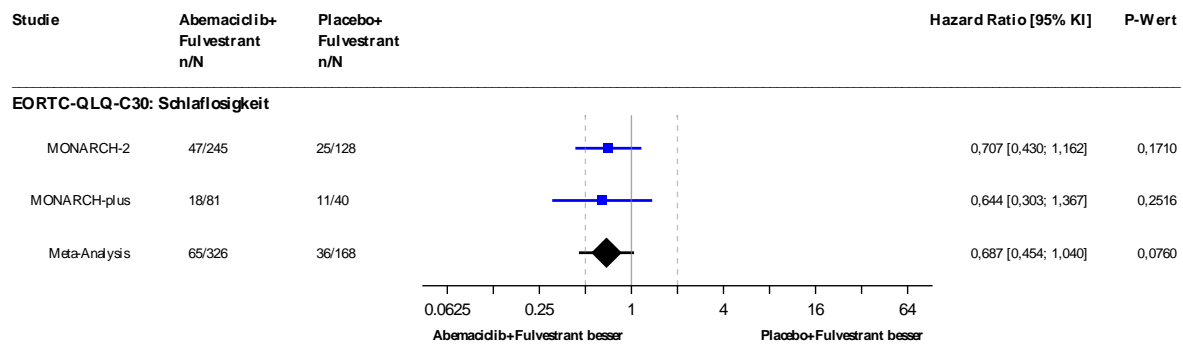
Abbildung 4-25: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,6739, P-Wert=0,4117, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

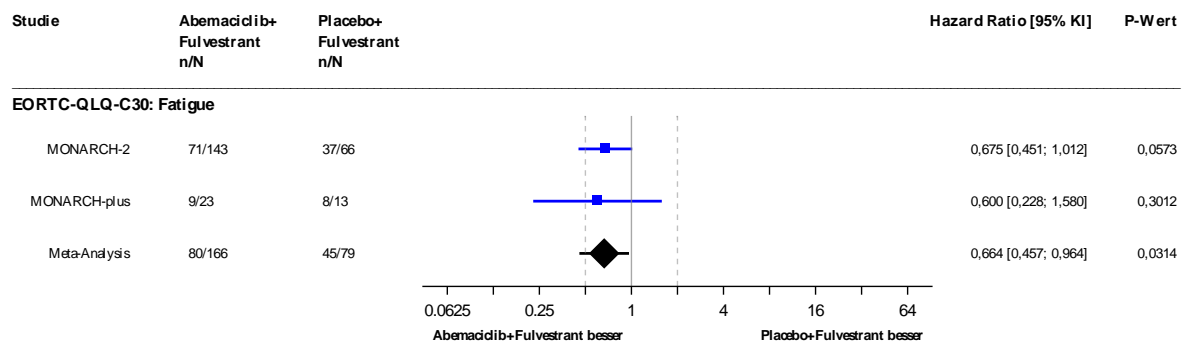
Abbildung 4-26: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0407, P-Wert=0,8401, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-27: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Teilpopulation B1

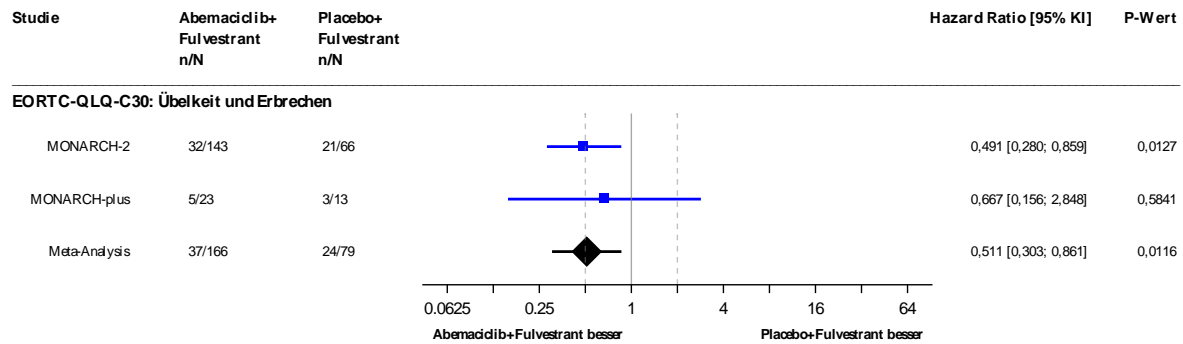
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0488, P-Wert=0,8252, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-28: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,664 [0,457;0,964], p=0,0314).



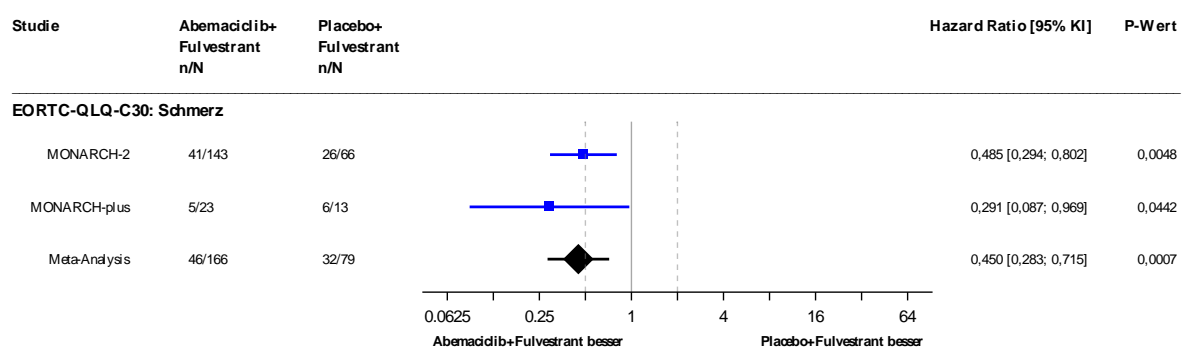
Heterogenität: Cochran Q-test=0,1486, P-Wert=0,6999, I² Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-29: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I²-Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,511 [0,303;0,861], p=0,0116).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,5909, P-Wert=0,4421, I² Index=0%

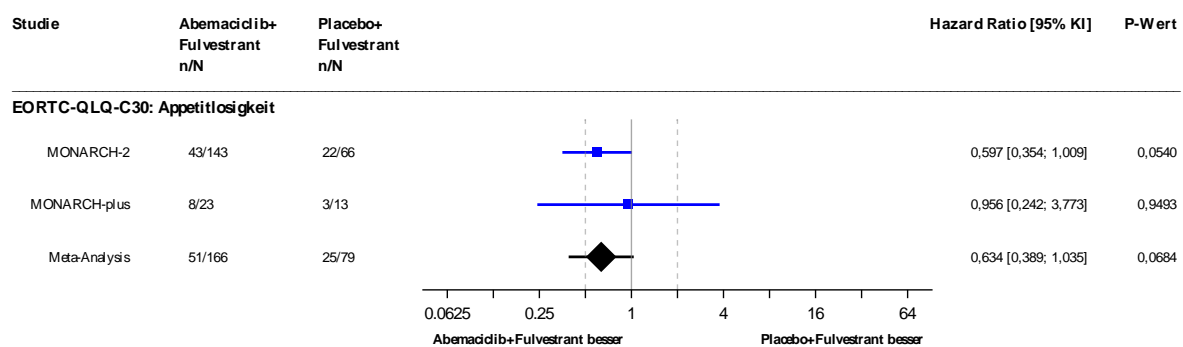
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-30: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,450 [0,283;0,715], $p=0,0007$).

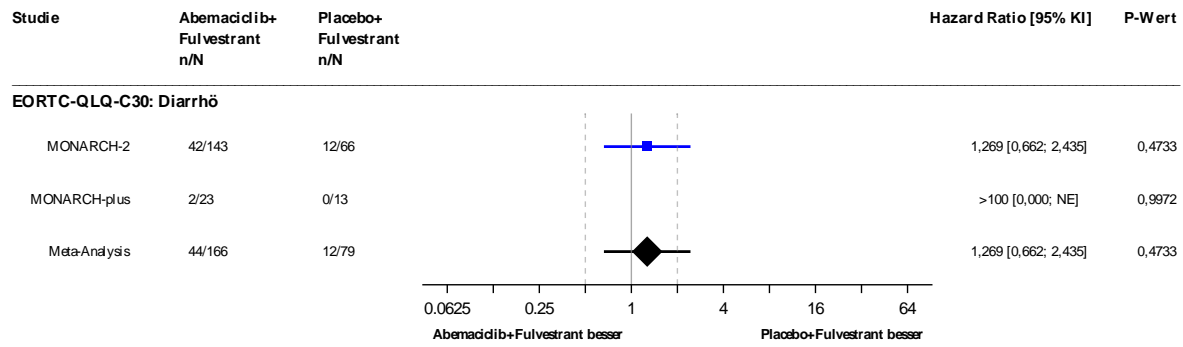
Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Population B1 nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-36).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,3946, P-Wert=0,5299, I^2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

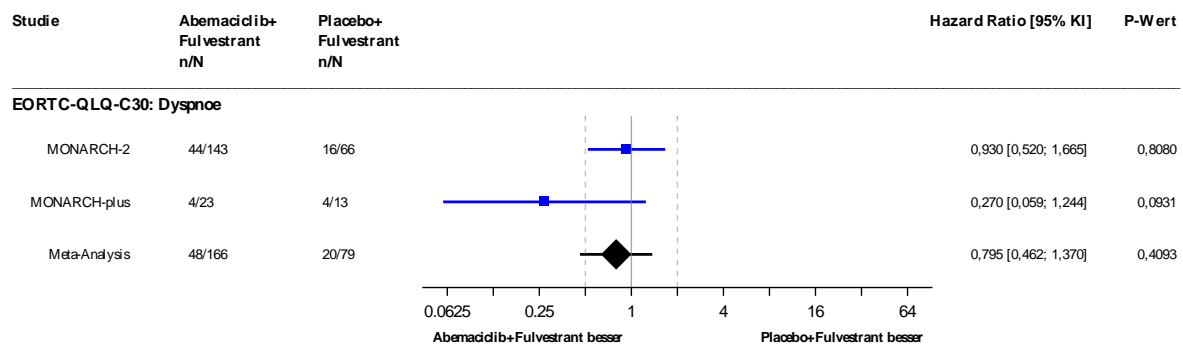
Abbildung 4-31: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9972, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

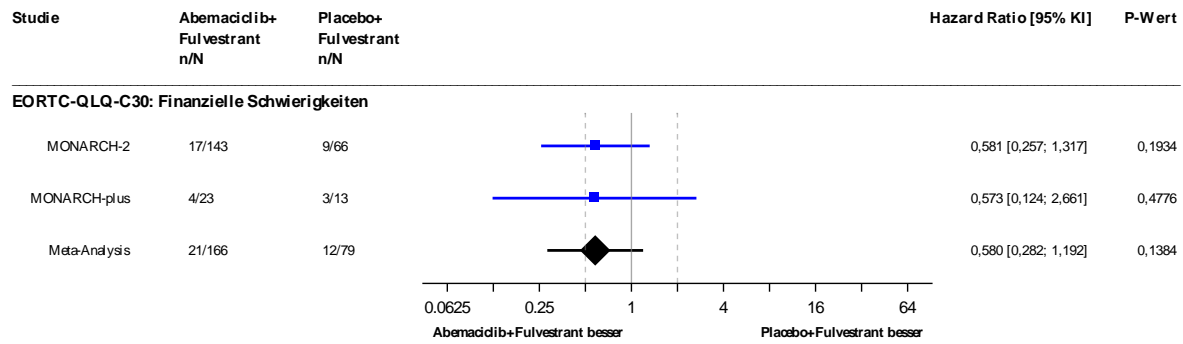
Abbildung 4-32: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=2,1984, P-Wert=0,1382, I2 Index=54,5%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

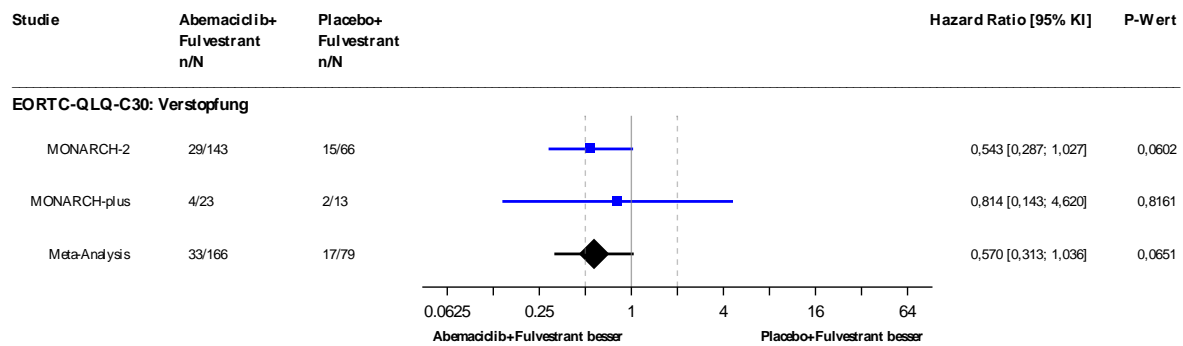
Abbildung 4-33: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0002, P-Wert=0,9876, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

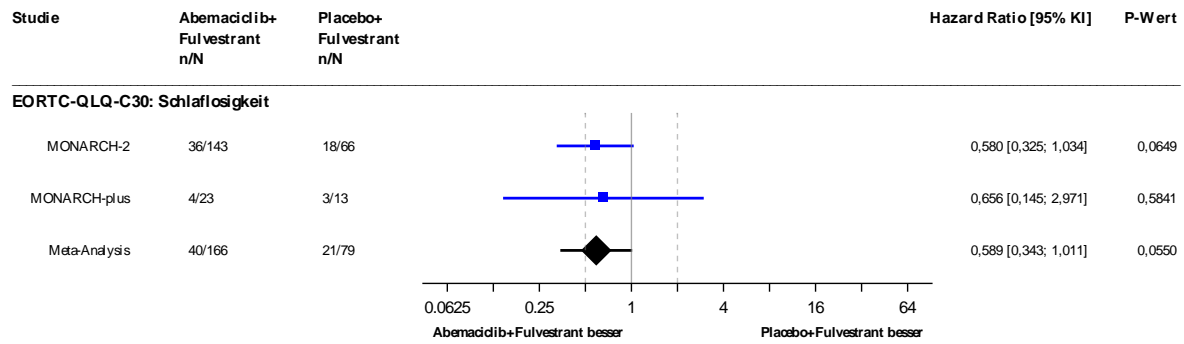
Abbildung 4-34: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1835, P-Wert=0,6684, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0224, P-Wert=0,8809, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-36: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Für die im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten mBPI-sf war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für beide Populationen nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38).

Teilpopulation A1

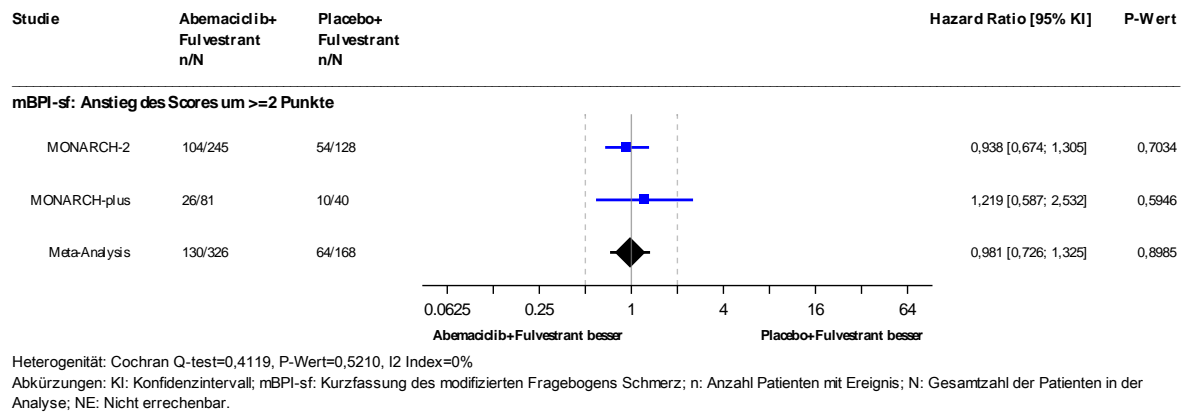


Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Teilpopulation B1

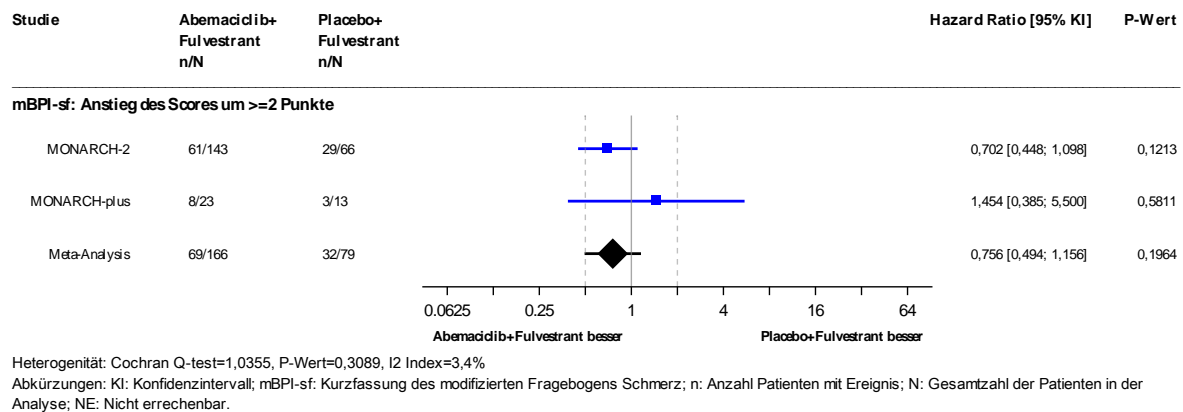


Abbildung 4-38: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studien für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 stehen als Instrument zur Erhebung der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [57, 59, 60]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [61, 65-69]. Auch die Erfassung eines spezifischen körperlichen Symptoms wie Schmerzen mittels geeigneter Instrumente wird durch die Leitlinien explizit zur Erfassung der Patientenbelastung und Verbesserung der Bedürfnisorientierung in der Versorgung der Patientinnen als regelhaft durchzuführen empfohlen [13]. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, jeweils Symptomskalen mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Resultate der EQ-5D VAS betrachtet.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald folgendes Ereignis stattfand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung um mindestens 7 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus • Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus • Verschlechterung um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Das Ereignis Verbesserung konnte während des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
MONARCH-plus	Endpunkt wurde nicht erhoben.
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</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.

Die Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 20.06.2019 lagen in den meisten Fällen deutlich über 70% mit Ausnahme des Zyklus 55 für die postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, wo sie bei 50% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm lag. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich jedoch nur noch 2 Patientinnen unter Behandlung.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) – MONARCH-2

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	237/245 (96,7)	125/128 (97,7)
Zyklus 2	217/228 (95,2)	115/124 (92,7)
Zyklus 3	202/209 (96,7)	104/109 (95,4)
Zyklus 5	170/183 (92,9)	87/89 (97,8)
Zyklus 7	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)
Zyklus 9	144/152 (94,7)	70/71 (98,6)
Zyklus 11	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)
Zyklus 13	123/129 (95,3)	57/58 (98,3)
Zyklus 16	101/112 (90,2)	47/51 (92,2)
Zyklus 19	86/97 (88,7)	43/43 (100,0)
Zyklus 22	81/90 (90,0)	33/37 (89,2)
Zyklus 25	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)
Zyklus 28	71/75 (94,7)	16/19 (84,2)
Zyklus 31	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)
Zyklus 34	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)
Zyklus 37	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Zyklus 40	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)
Zyklus 43	54/56 (96,4)	11/11 (100,0)
Zyklus 46	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)
Zyklus 49	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)
Zyklus 52	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 55	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 58	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	137/178 (77,0)	84/104 (80,8)
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) – MONARCH-2

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	141/143 (98,6)	65/66 (98,5)
Zyklus 2	127/132 (96,2)	64/65 (98,5)
Zyklus 3	119/123 (96,7)	57/59 (96,6)
Zyklus 5	110/111 (99,1)	44/45 (97,8)
Zyklus 7	96/100 (96,0)	33/35 (94,3)
Zyklus 9	90/95 (94,7)	23/24 (95,8)
Zyklus 11	84/89 (94,4)	21/22 (95,5)
Zyklus 13	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)
Zyklus 16	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)
Zyklus 19	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)
Zyklus 22	49/51 (96,1)	10/11 (90,9)
Zyklus 25	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)
Zyklus 28	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)
Zyklus 31	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)
Zyklus 34	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)
Zyklus 37	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)
Zyklus 40	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 43	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)
Zyklus 49	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Zyklus 52	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 55	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 58	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	91/113 (80,5)	52/62 (83,9)
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

Für die EQ-5D VAS gelten dieselben Kriterien wie für die Fragebögen beim Endpunkt Symptomatik. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde daher als niedrig eingestuft.

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 4-45: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT, EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥7 Punkte)					
A1 (Erstlinie)	66/245 (26,9)	48,4 [45,70;NE]	48/128 (37,5)	24,2 [16,67;48,89]	0,58 [0,40;0,85] 0,0042
B1 (Zweitlinie)	62/143 (43,4)	27,6 [16,60;38,73]	23/66 (34,8)	16,6 [12,69;34,95]	0,89 [0,55;1,45] 0,6316
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥10 Punkte)					
A1 (Erstlinie)	63/245 (25,7)	48,4 [45,70;NE]	46/128 (35,9)	26,8 [19,76;NE]	0,58 [0,39;0,85] 0,0051
B1 (Zweitlinie)	61/143 (42,7)	30,4 [16,60;38,73]	23/66 (34,8)	19,4 [12,69;34,95]	0,88 [0,54;1,43] 0,5958
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥15 Punkte) – ergänzende Darstellung					
A1 (Erstlinie)	36/245 (14,7)	NE [51,85;NE]	32/128 (25,0)	48,9 [26,76;NE]	0,48 [0,30;0,78] 0,0025

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	46/143 (32,2)	36,5 [28,47;NE]	18/66 (27,3)	23,2 [13,87;NE]	0,86 [0,50;1,50] 0,5945

Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population
 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test
 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Bei der VAS des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 Punkte zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Population A1 (HR [95%-KI]: 0,580 [0,40;0,85], $p=0,0042$ bzw. HR [95%-KI]: 0,58 [0,39;0,85], $p=0,0051$ bzw. HR [95%-KI]: 0,48 [0,30;0,78], $p=0,0025$). Die numerischen Vorteile in Population B1 erreichen keine statistische Signifikanz.

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.

Die Meta-Analyse zu Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt nur bei einer der RCT erhoben wurde.

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-2 anhand der Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels EQ-5D VAS, erfasst.

Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde dieser Fragebogen bereits in Studien verwendet und validiert [65, 68, 80, 81].

Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte werden für den Endpunkt Gesundheitszustand als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion • EORTC-QLQ-BR23: die vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität. <p>Erhebungszeitpunkte: Alle Fragebögen wurden zur Baseline, am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurde für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald folgendes Ereignis stattfand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Population:</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertungen erfolgten auf der Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).
MONARCH-plus	<p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. <p>Erhebungszeitpunkte: Der Fragebogen wurde zweimal zur Baseline (Tag -14 bis Tag -1, und am ersten Tag des Zyklus 1), am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Die Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 erfolgte analog zur MONARCH-2.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten auf der Kohorte B, Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

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.

Die Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde daher als niedrig eingestuft.

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.

MONARCH-2

Tabelle 4-48: Ergebnisse für globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Globaler Gesundheitsstatus					
A1 (Erstlinie)	71/245 (29,0)	45,99 [40,31;NE]	36/128 (28,1)	32,48 [22,68;NE]	0,837 [0,557;1,257] 0,390
B1 (Zweitlinie)	57/143 (39,9)	30,81 [19,27;38,96]	28/66 (42,4)	14,56 [5,98;28,47]	0,633 [0,400;1,000] 0,049
Kognitive Funktion					
A1 (Erstlinie)	65/245 (26,5)	50,43 [43,30;NE]	37/128 (28,9)	44,78 [25,05;54,81]	0,756 [0,503;1,137] 0,177

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	52/143 (36,3)	33,93 [19,76;41,46]	25/66 (37,9)	16,57 [9,63;28,47]	0,655 [0,404;1,064] 0,085
Emotionale Funktion					
A1 (Erstlinie)	48/245 (19,6)	55,13 [51,85;55,59]	23/128 (18,0)	51,91 [51,91;NE]	0,875 [0,528;1,452] 0,605
B1 (Zweitlinie)	37/143 (25,9)	44,22 [29,95;NE]	22/66 (33,3)	23,05 [13,18;37,48]	0,468 [0,272;0,806] 0,005
Körperliche Funktion					
A1 (Erstlinie)	66/245 (26,9)	47,67 [39,81;NE]	34/128 (26,6)	44,78 [26,76;NE]	0,853 [0,562;1,294] 0,452
B1 (Zweitlinie)	37/143 (25,9)	44,91 [27,68;NE]	22/66 (33,3)	28,47 [9,27;NE]	0,536 [0,314;0,916] 0,021
Rollenfunktion					
A1 (Erstlinie)	71/245 (29,0)	47,67 [38,93;55,59]	42/128 (32,8)	40,37 [22,16;49,74]	0,723 [0,490;1,065] 0,100
B1 (Zweitlinie)	56/143 (39,2)	35,97 [27,29;44,94]	26/66 (39,4)	19,89 [7,99;33,11]	0,724 [0,451;1,164] 0,180
Soziale Funktion					
A1 (Erstlinie)	63/245 (25,7)	51,85 [44,48;NE]	42/128 (32,8)	33,24 [20,32;40,60]	0,576 [0,385;0,863] 0,007
B1 (Zweitlinie)	53/143 (37,1)	31,23 [22,75;46,55]	23/66 (34,8)	23,05 [12,69;NE]	0,786 [0,479;1,292] 0,338
Datenschnitt: 20.06.2019 ITT-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

In der Skala soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population A1 (HR [95%-KI]: 0,576 [0,385;0,863], p=0,007). Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile in der Population B1 zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant

(HR [95%-KI]: 0,633 [0,400;1,000], p=0,049 bzw. HR [95%-KI]: 0,468 [0,272;0,806], p=0,005 bzw. HR [95%-KI]: 0,536 [0,314;0,916], p=0,021).

Für alle weiteren der im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Körperbild					
A1 (Erstlinie)	58/245 (23,7)	NE [43,50;NE]	28/128 (21,9)	44,78 [37,58;NE]	0,867 [0,548;1,370] 0,542
B1 (Zweitlinie)	40/143 (28,0)	NE [24,89;NE]	13/66 (19,7)	34,55 [17,06;NE]	1,103 [0,586;2,074] 0,763
Zukunftsperspektive					
A1 (Erstlinie)	38/245 (15,5)	NE [51,85;NE]	17/128 (13,3)	54,81 [40,60;54,81]	0,996 [0,559;1,775] 0,987
B1 (Zweitlinie)	37/143 (25,9)	41,72 [32,38;NE]	7/66 (10,6)	NE [37,48;NE]	1,525 [0,672;3,457] 0,309
Freude an Sex					
A1 (Erstlinie)	7/245 (2,9)	NE [5,56;NE]	5/128 (3,9)	NE [3,75;NE]	0,992 [0,314;3,129] 0,987
B1 (Zweitlinie)	11/143 (7,7)	40,70 [9,17;44,48]	2/66 (3,0)	NE [7,63;NE]	1,471 [0,311;6,949] 0,627
Sexuelle Aktivität					
A1 (Erstlinie)	33/245 (13,5)	NE [NE;NE]	15/128 (11,7)	NE [NE;NE]	1,070 [0,580;1,975] 0,827
B1 (Zweitlinie)	17/143 (11,9)	NE [NE;NE]	8/66 (12,1)	42,41 [42,41;NE]	0,621 [0,264;1,462] 0,270

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 20.06.2019 ITT-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Es zeigten sich für keine der Skalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex, sexuelle Aktivität) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

MONARCH-plus

Tabelle 4-50: Ergebnisse für globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Globaler Gesundheitsstatus					
A1 (Erstlinie)	26/81 (32,1)	24,3 [20,05;28,04]	9/40 (22,5)	NE [10,16;NE]	1,16 [0,54;2,48] 0,7026
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	NE [5,56;NE]	6/13 (46,2)	8,6 [0,99;NE]	0,52 [0,18;1,53] 0,2300
Kognitive Funktion					
A1 (Erstlinie)	31/81 (38,3)	24,2 [14,50;NE]	16/40 (40,0)	16,0 [7,56;NE]	0,79 [0,43;1,45] 0,4409
B1 (Zweitlinie)	10/23 (43,5)	11,3 [6,77;NE]	4/13 (30,8)	NE [1,91;NE]	0,99 [0,30;3,19] 0,9928
Emotionale Funktion					
A1 (Erstlinie)	18/81 (22,2)	NE [24,26;NE]	11/40 (27,5)	NE [10,16;NE]	0,64 [0,30;1,35] 0,2384
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	22,8 [6,77;NE]	2/13 (15,4)	NE [5,82;NE]	1,54 [0,32;7,38] 0,5915

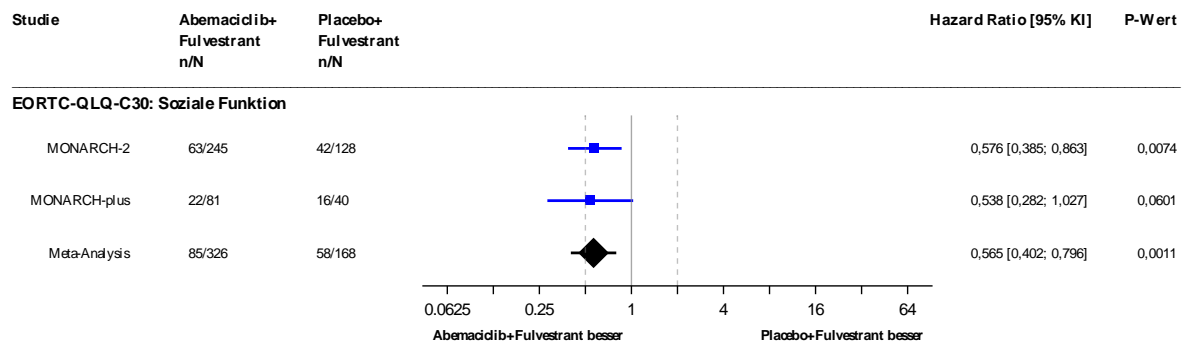
Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Körperliche Funktion					
A1 (Erstlinie)	21/81 (25,9)	NE [21,11;NE]	9/40 (22,5)	NE [9,01;NE]	0,90 [0,41;1,97] 0,7901
B1 (Zweitlinie)	6/23 (26,1)	NE [13,12;NE]	6/13 (46,2)	8,6 [1,02;NE]	0,34 [0,10;1,12] 0,0656
Rollenfunktion					
A1 (Erstlinie)	23/81 (28,4)	24,3 [19,82;NE]	9/40 (22,5)	NE [10,16;NE]	1,01 [0,47;2,19] 0,9633
B1 (Zweitlinie)	10/23 (43,5)	11,1 [1,97;NE]	5/13 (38,5)	8,6 [1,91;NE]	0,84 [0,28;2,48] 0,7614
Soziale Funktion					
A1 (Erstlinie)	22/81 (27,2)	NE [22,62;NE]	16/40 (40,0)	20,1 [5,00;NE]	0,54 [0,28;1,03] 0,0582
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	NE [1,08;NE]	4/13 (30,8)	NE [1,91;NE]	1,04 [0,31;3,49] 0,9539
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Es zeigten sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den 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.

Der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben, daher kann hierfür keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse des EORTC-QLQ-C30 dargestellt, dieser wurde in beiden Studien erhoben.

Teilpopulation A1



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0313, P-Wert=0,8595, I² Index=0%

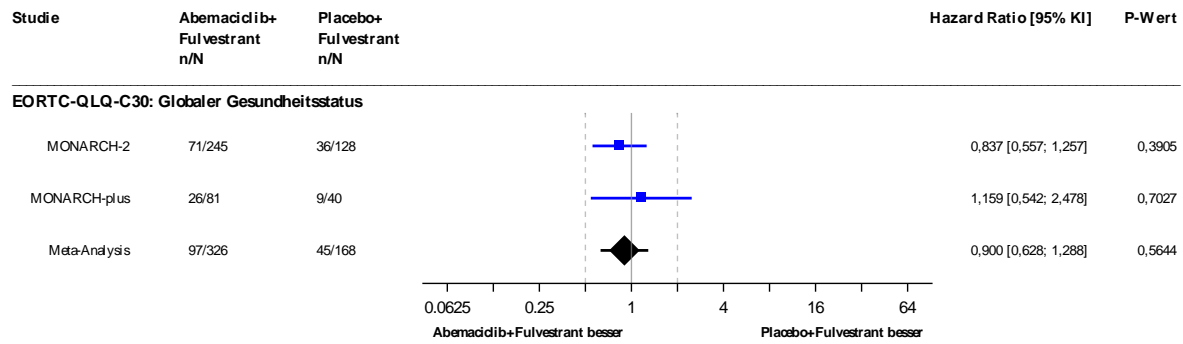
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-39: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Population A1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I²-Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

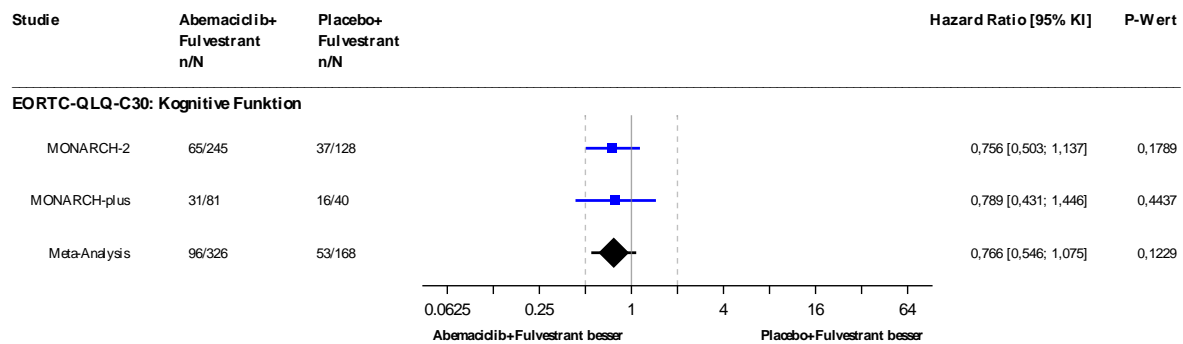
Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,565 [0,402;0,796], p=0,0011).

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 (globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Population A1 nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-44).



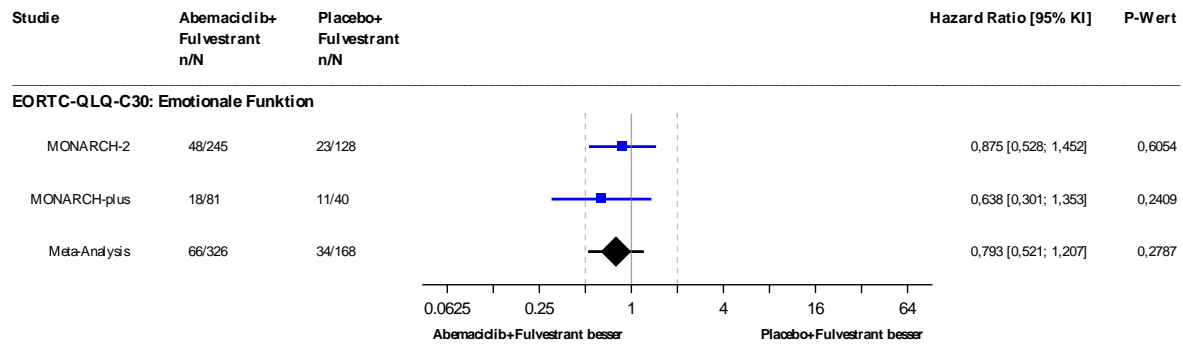
Heterogenität: Cochran Q-test=0,5510, P-Wert=0,4579, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-40: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥10 Punkte)
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0134, P-Wert=0,9080, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

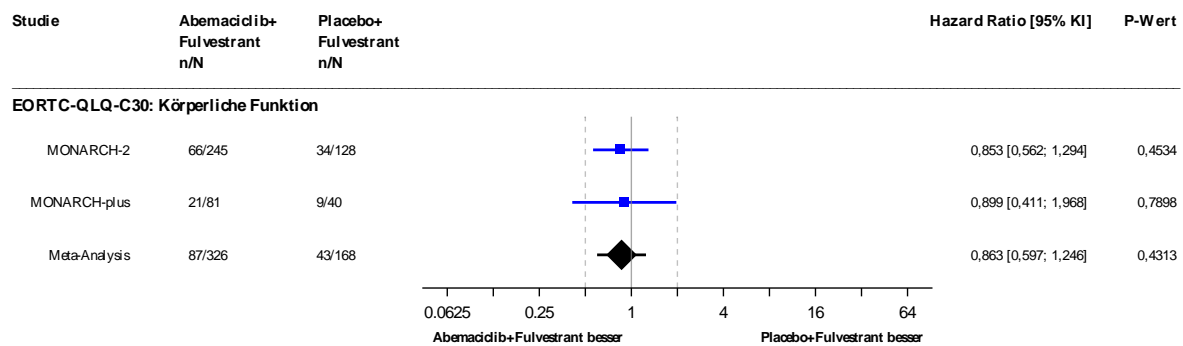
Abbildung 4-41: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala kognitive Funktion (≥10 Punkte)
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,4686, P-Wert=0,4936, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

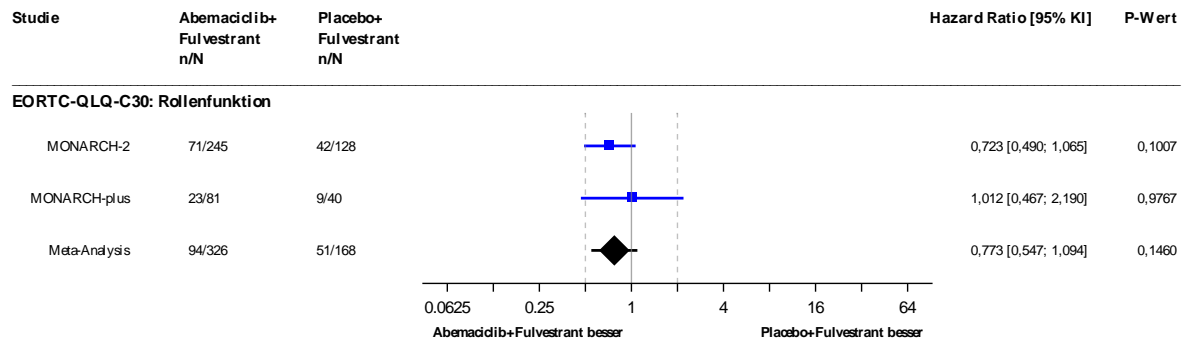
Abbildung 4-42: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala emotionale Funktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0137, P-Wert=0,9069, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-43: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala körperliche Funktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,5818, P-Wert=0,4456, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-44: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

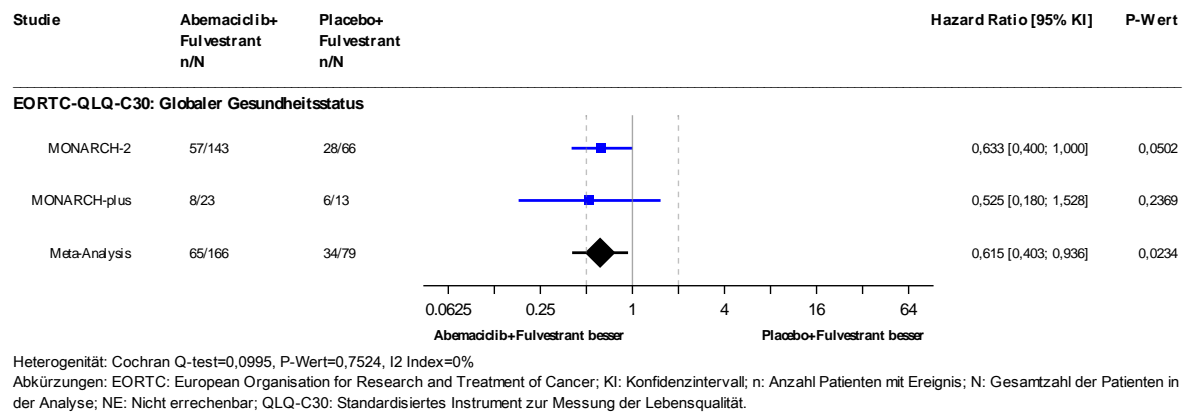
Teilpopulation B1

Abbildung 4-45: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,615 [0,403;0,936], $p=0,0234$).

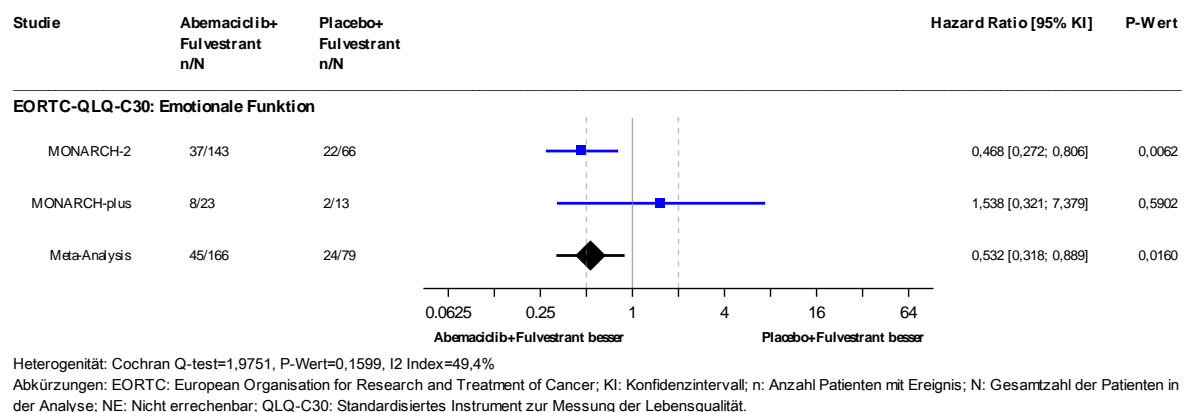
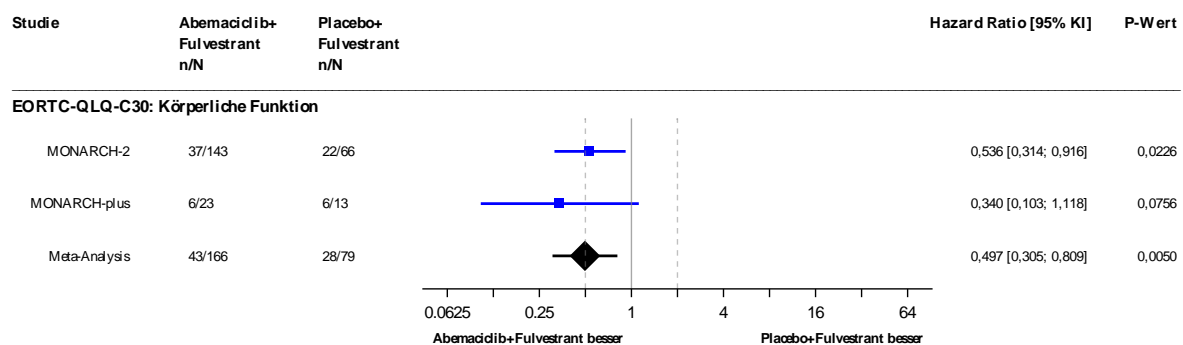


Abbildung 4-46: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala emotionale Funktion (≥ 10 Punkte)

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) entgegengesetzte Effektrichtungen. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 49,4% ist mittelmäßig.

Bei meta-analytischer Zusammenfassung der Einzelergebnisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,532 [0,318;0,889], $p=0,0160$).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,4682, P-Wert=0,4938, I^2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-47: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Ergebnisse der Population B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (≥ 10 Punkte) eine gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index von 0% ist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,497 [0,305;0,809], $p=0,0050$).

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 (weitere Funktionsskalen) war der Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen für Population B1 nicht statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-50).

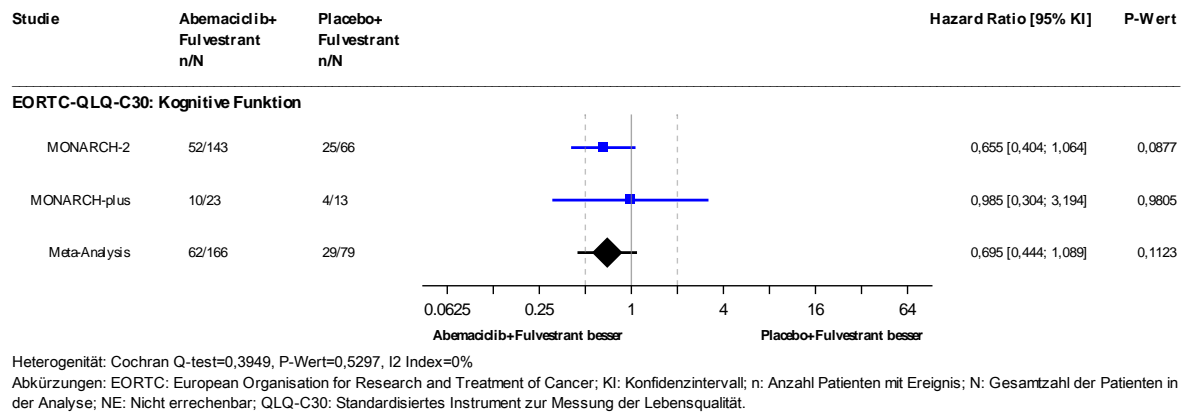


Abbildung 4-48: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala kognitive Funktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

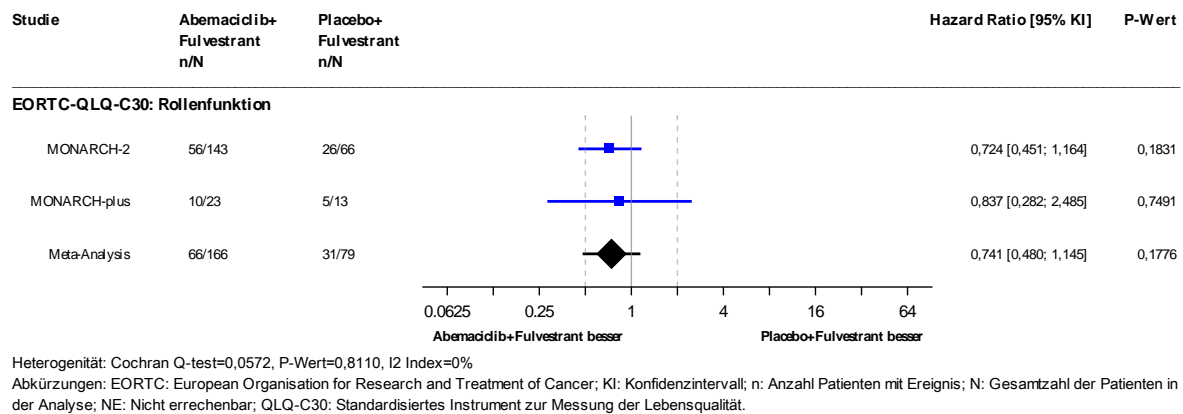
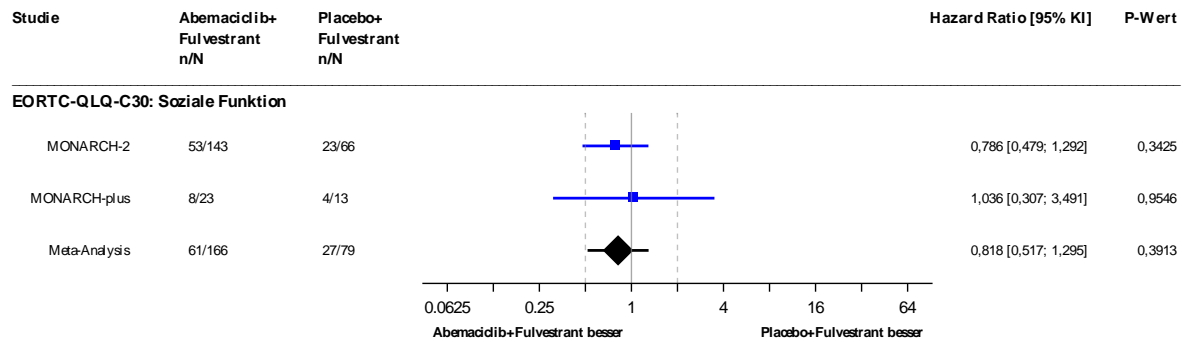


Abbildung 4-49: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte)
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1694, P-Wert=0,6806, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-50: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion (≥ 10 Punkte)
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen der anerkannten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 herangezogen [57, 59, 60]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [61, 65-69]. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.1, klassifiziert in PT, SOC und LLT) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, und unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor

Studie	Operationalisierung
	<p>Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (Gesamtraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (Gesamtraten) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad < 3, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenie ○ Infektionen ○ Diarrhoe ○ Kreatinin im Blut erhöht ○ Alanin-Aminotransferase erhöht ○ Aspartat-Aminotransferase erhöht ○ Alkalische Phosphatase erhöht ○ Bilirubin im Blut erhöht ○ Pneumonitis ○ Venöse Thromboembolie ○ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) <p>Die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 wird lediglich eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) • Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm). <p>Statistisches Modell</p> <p>Mit der Ausnahme von unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT, welche deskriptiv analysiert wurden, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der ersten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Behandlung bis zum ersten dokumentierten Auftreten vom Ereignis der jeweiligen oben genannten Kategorie betrachtet.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
MONARCH-plus	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.1, klassifiziert in PT, SOC und LLT) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, und unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p>Statistisches Modell: Die Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen und die Ereigniszeitanalyse erfolgten analog zur MONARCH-2.</p> <p>Population: Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Kohorte B, Safety-Population (getrennt nach Teilpopulationen A1 und B1).</p>
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lower Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</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 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
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MONARCH-plus	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Safety-Population alle Patientinnen enthielt, die mindestens eine Dosis irgendeiner Studienmedikation enthalten hatten. Die Safety-Population enthält im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm fünf Patientinnen weniger.

Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern wurden alle Ereigniszeitanalysen dieses Endpunkts mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dazugehörigem 95%-KI dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde demnach als niedrig bewertet.

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.

MONARCH-2**Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	242/245 (98,8)	0,13 [0,10;0,13]	117/128 (91,4)	0,58 [0,49;0,95]	2,673 [2,112;3,382], <0,001
B1 (Zweitlinie)	140/143 (97,9)	0,10 [0,07;0,13]	59/66 (89,4)	0,54 [0,26;0,95]	2,592 [1,868;3,597], <0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis					
A1 (Erstlinie)	72/245 (29,4)	NE [36,82;NE]	18/128 (14,1)	51,98 [42,51;NE]	1,962 [1,168;3,295], 0,009
B1 (Zweitlinie)	40/143 (28,0)	47,11 [34,03;NE]	14/66 (21,2)	29,92 [15,06;NE]	0,959 [0,516;1,783], 0,896
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3					
A1 (Erstlinie)	166/245 (67,8)	3,72 [2,73;5,56]	38/128 (29,7)	42,51 [20,84;NE]	3,391 [2,372;4,848], <0,001
B1 (Zweitlinie)	99/143 (69,2)	4,64 [1,91;9,01]	21/66 (31,8)	27,98 [9,93;NE]	2,611 [1,627;4,192], <0,001
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse					
A1 (Erstlinie)	52/245 (21,2)	NE [NE;NE]	7/128 (5,5)	NE [NE;NE]	3,499 [1,587;7,716], <0,001
B1 (Zweitlinie)	34/143 (23,8)	NE [38,07;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	6,487 [1,552;27,116], 0,003
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
A1 (Erstlinie)	29/245 (11,8)	NE [NE;NE]	6/128 (4,7)	NE [NE;NE]	2,288 [0,948;5,523], 0,058
B1 (Zweitlinie)	16/143 (11,2)	NE [48,00;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	2,892 [0,654;12,778], 0,143

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 20.06.2019					
ITT-Population					
1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der eingehenden unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 1,962 [1,168;3,295], $p=0,009$ bzw. 3,391 [2,372;4,848], $p<0,001$).

In der Population A1 trat unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger ein Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 3,499 [1,587;7,716], $p<0,001$); gleiches gilt für einen kompletten Behandlungsabbruch (HR[95%-KI]:2,288 [0,948;5,523], $p=0,058$).

In der Population B1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 sowie ein Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 2,611 [1,627;4,192], $p<0,001$) bzw. 6,487 [1,552;27,116], $p=0,003$). Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und einem kompletten Behandlungsabbruch zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

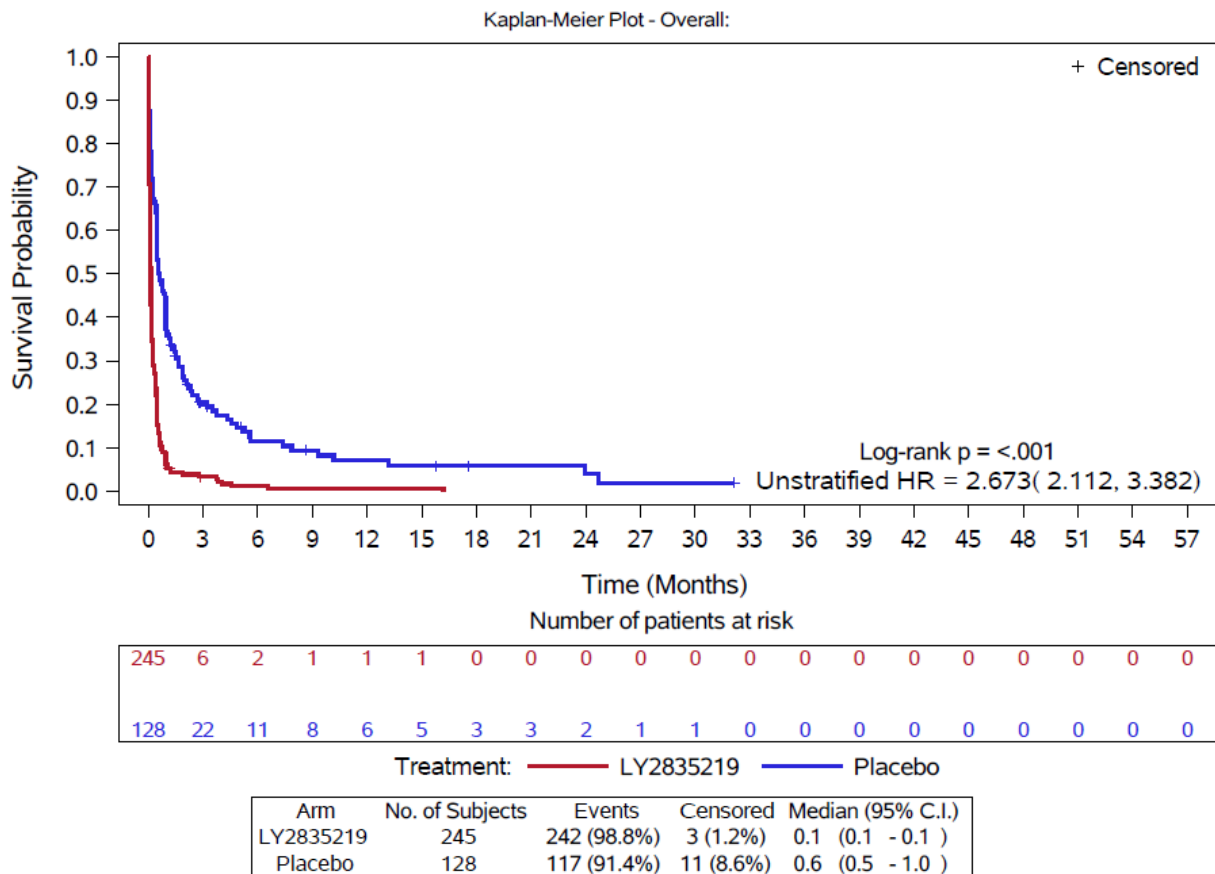


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2

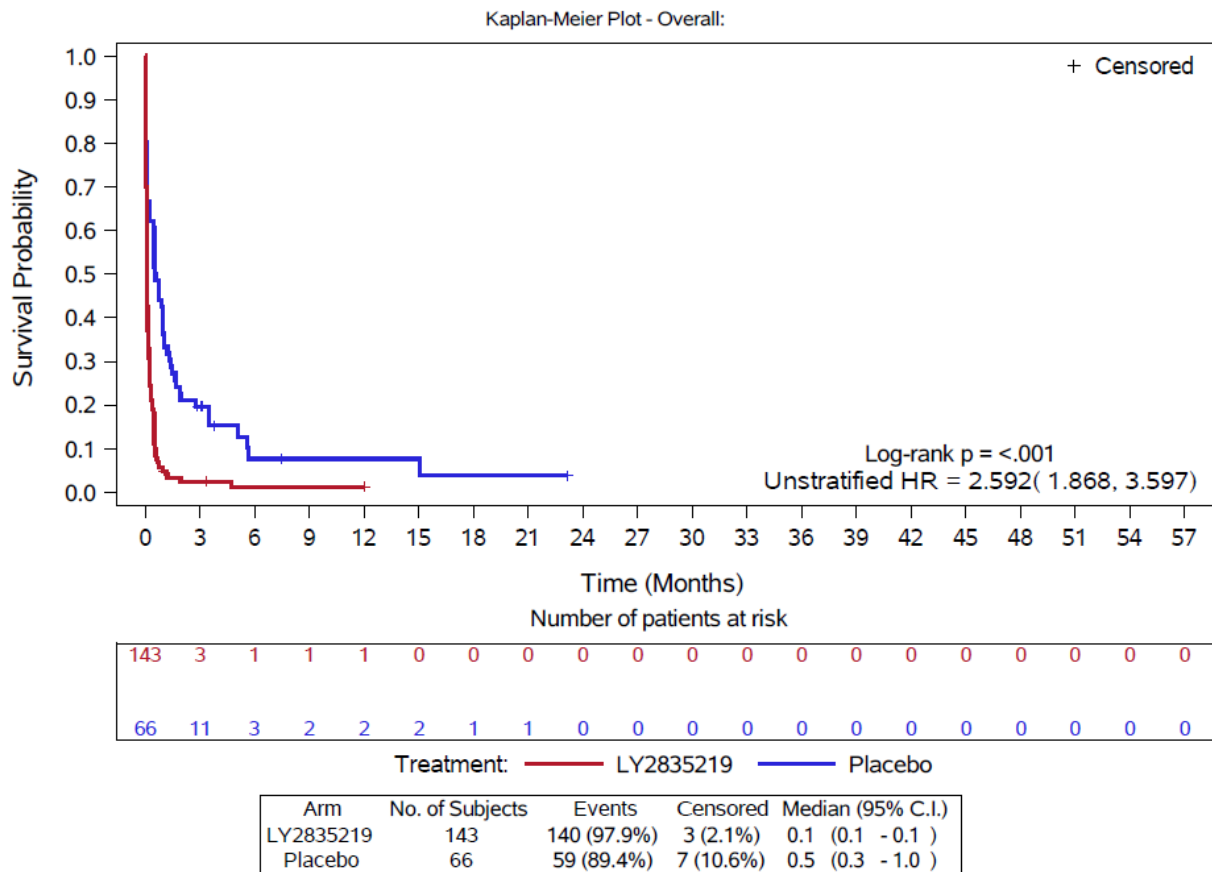


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2

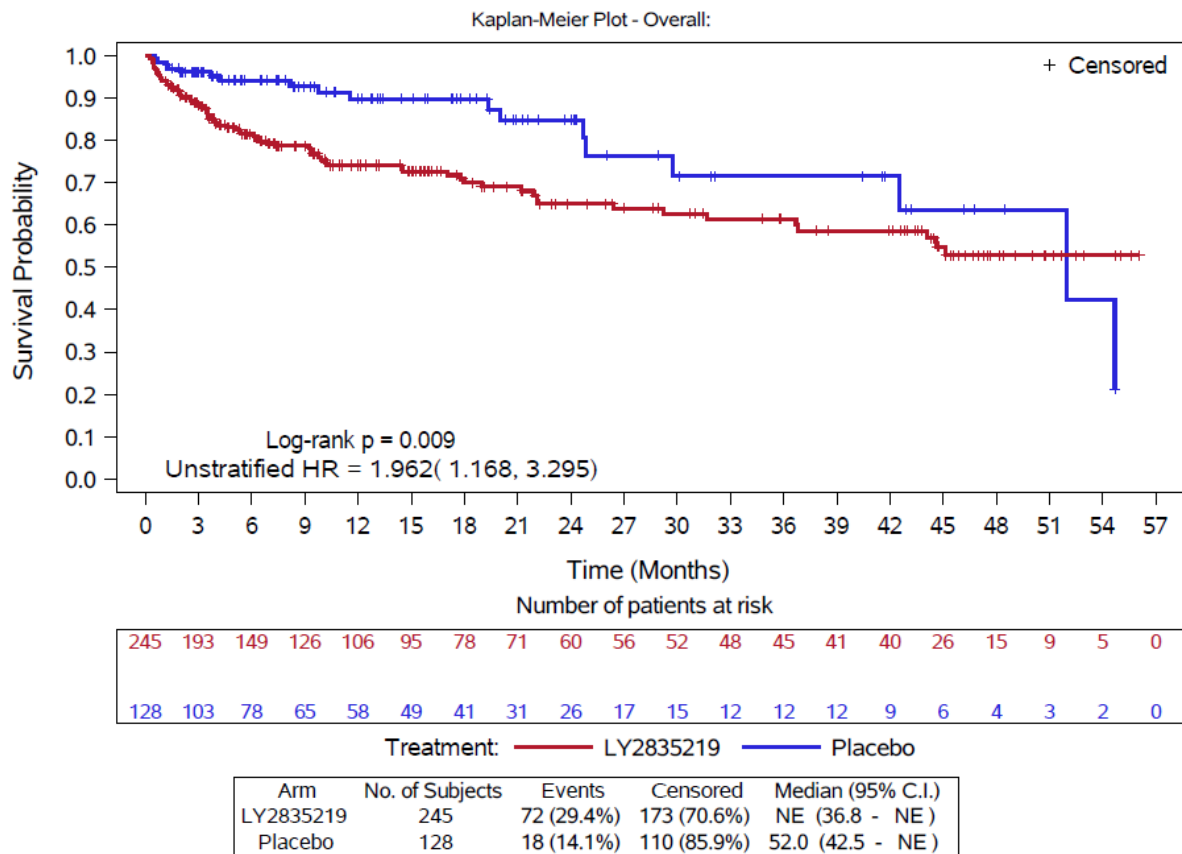


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2

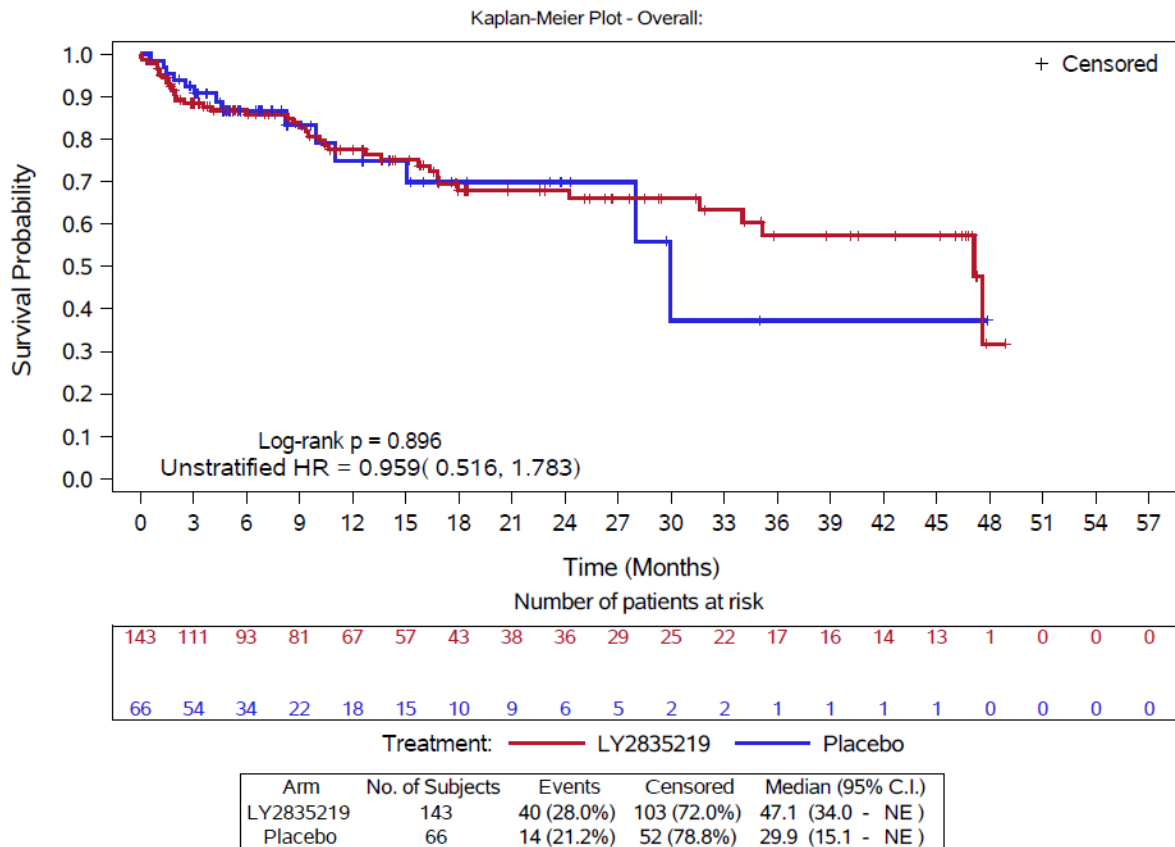


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2

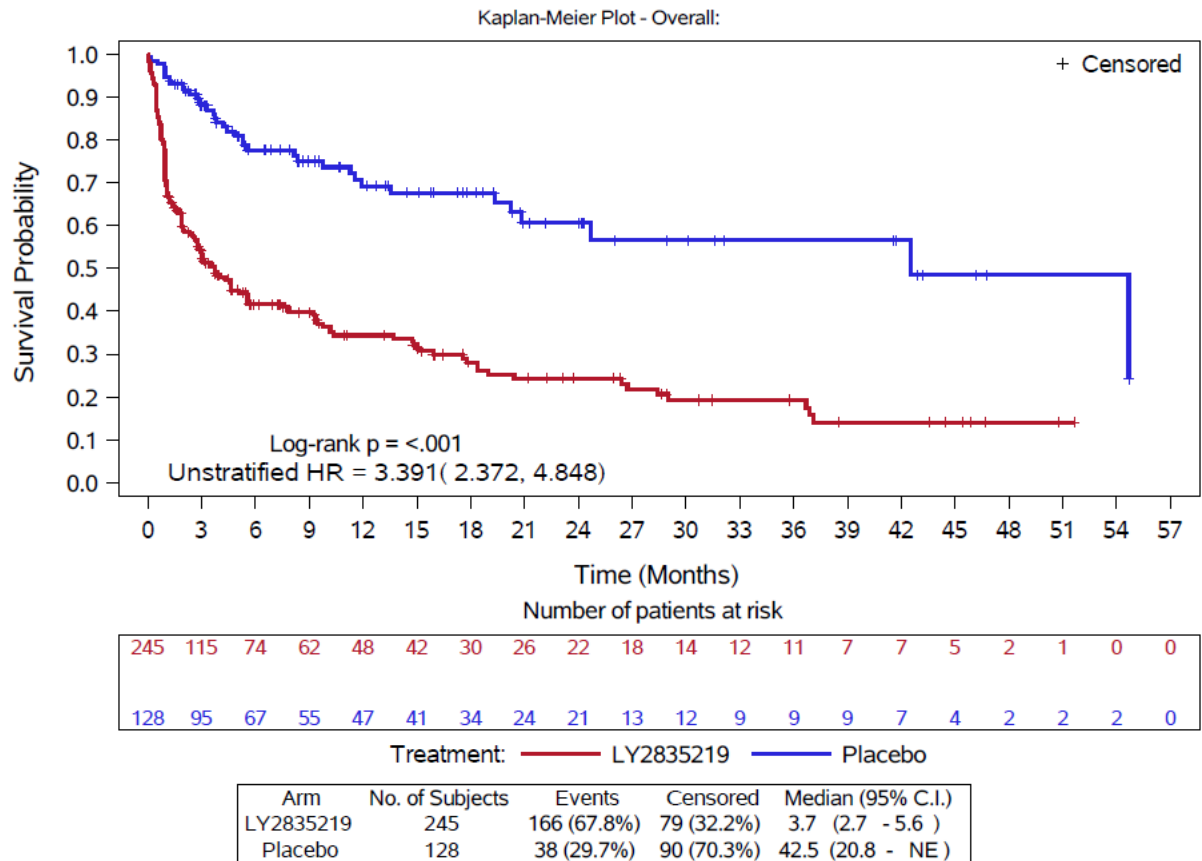


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2

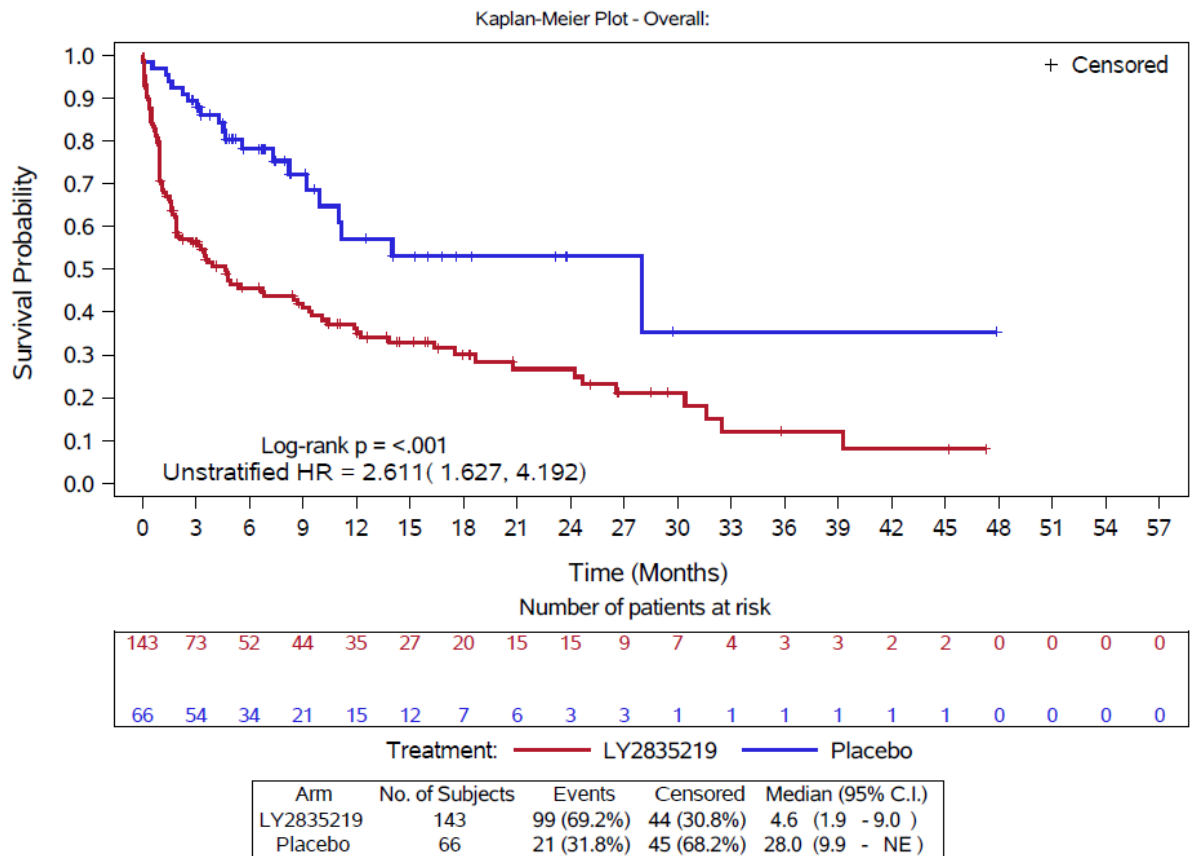


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2

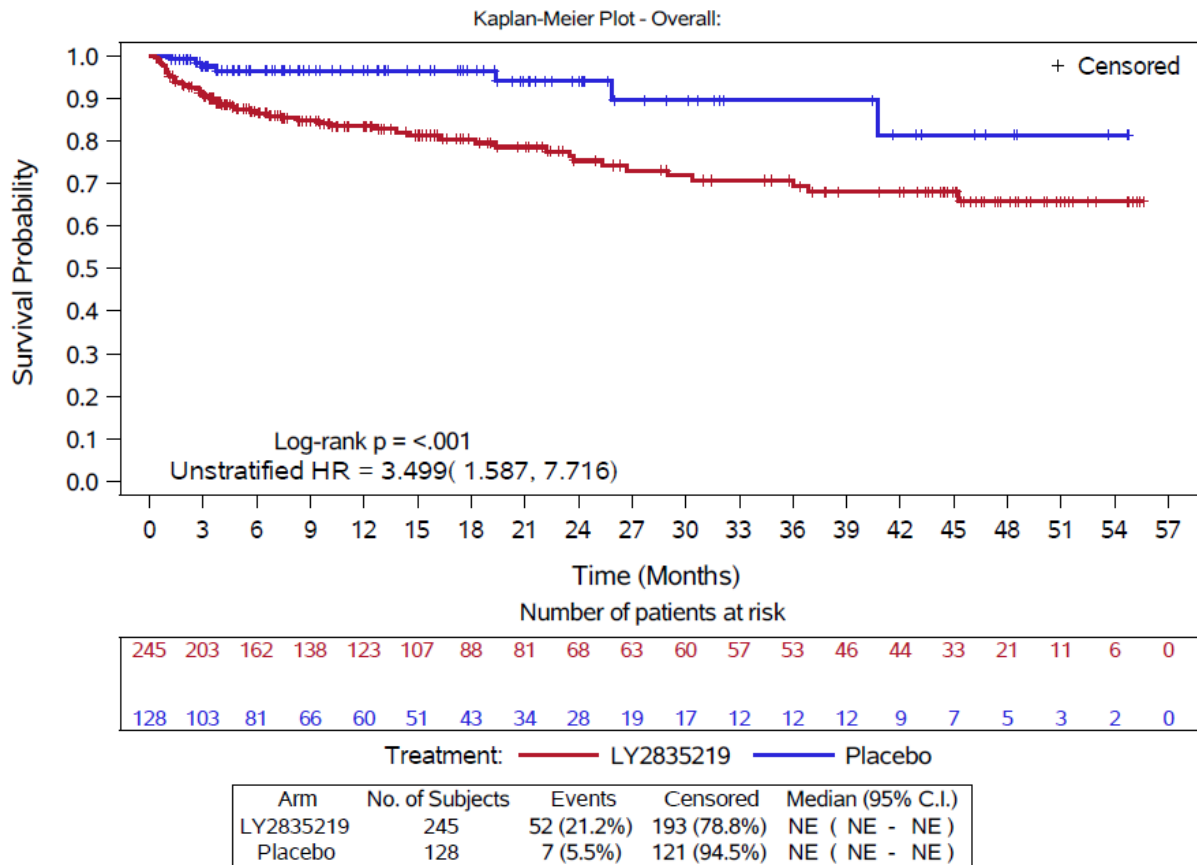


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2

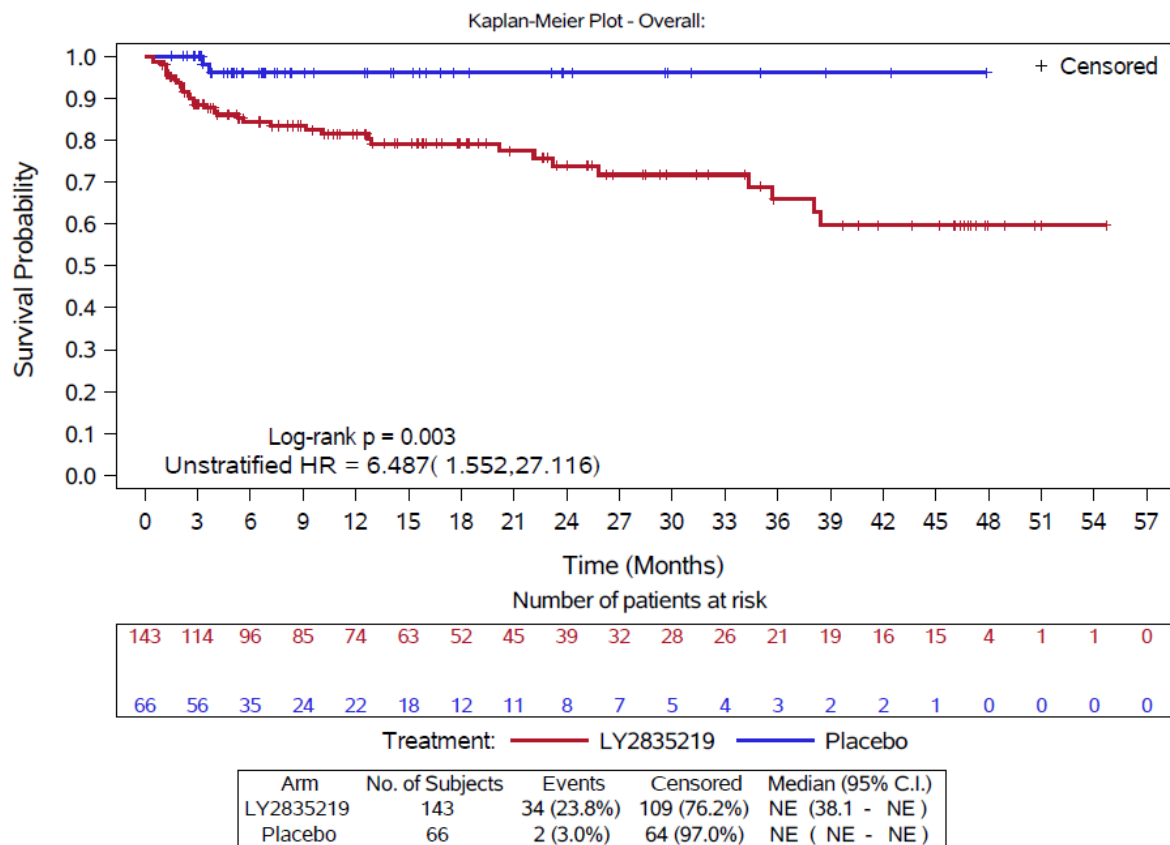


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2

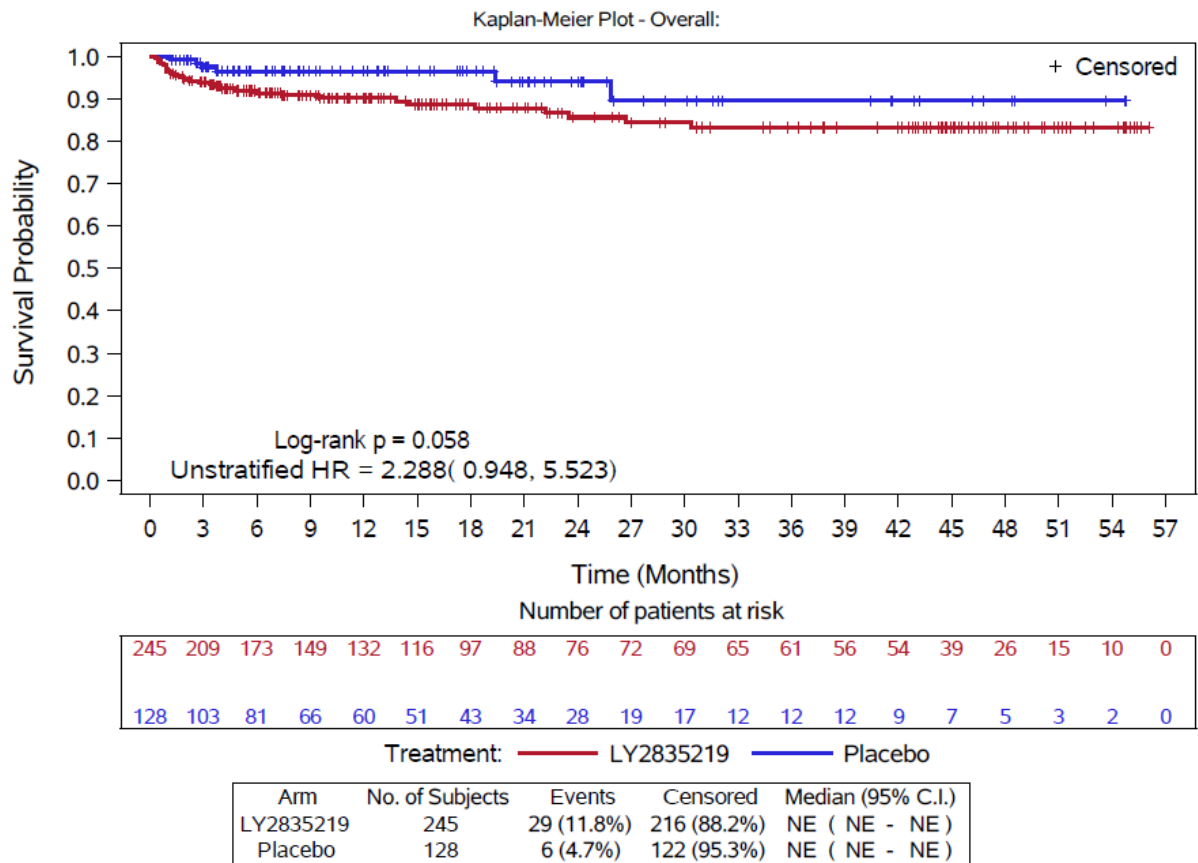


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-2

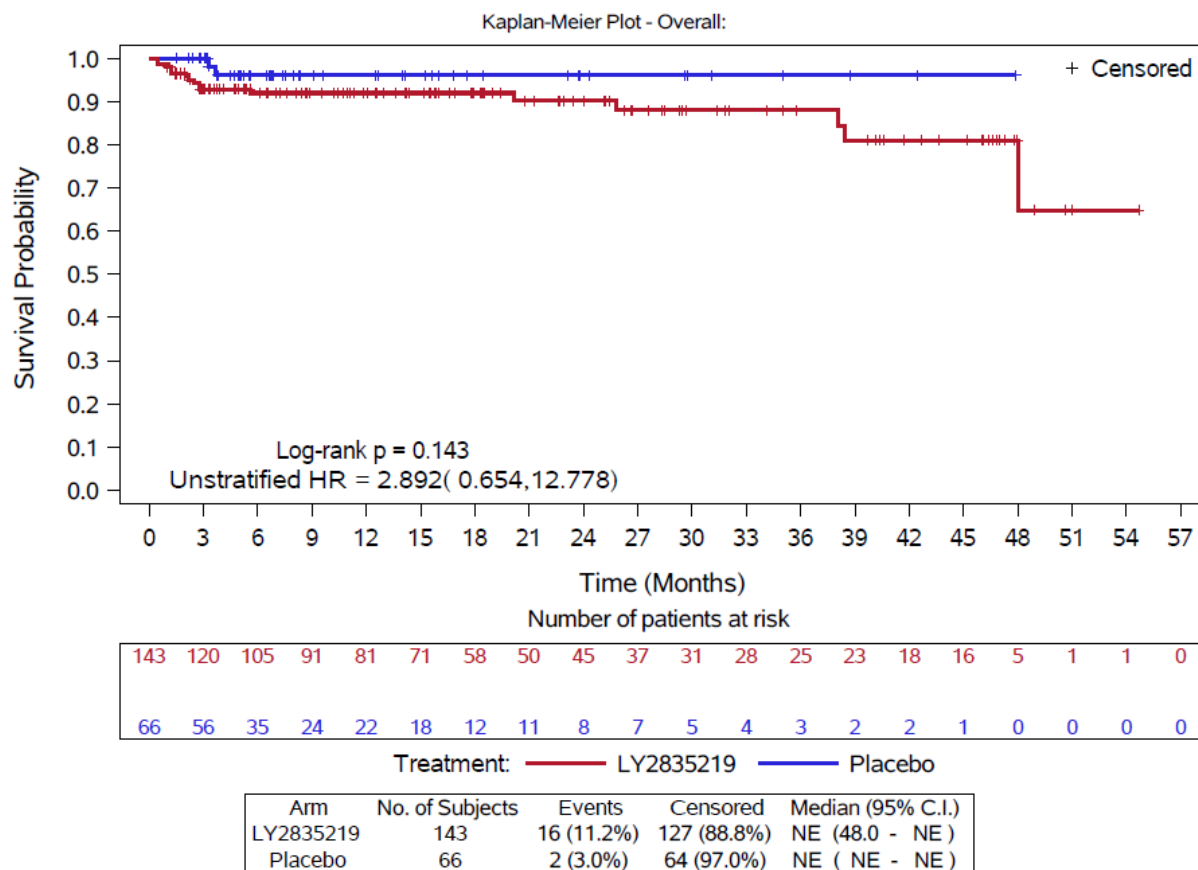


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-2

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse finden sich in Anhang 4-G. Im Folgenden sind die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	112/245 (45,7)	18,4 [10,16;41,88]	3/128 (2,3)	NE [NE;NE]	25,17 [7,99;79,25] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	73/143 (51,0)	12,7 [4,77;28,57]	3/66 (4,5)	NE [NE;NE]	14,06 [4,43;44,65] <0,0001

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	63/245 (25,7)	NE [NE;NE]	2/128 (1,6)	NE [NE;NE]	18,27 [4,47;74,70] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	43/143 (30,1)	NE [26,56;NE]	1/66 (1,5)	NE [NE;NE]	20,30 [2,79;147,50] <0,0001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	86/245 (35,1)	NE [41,26;NE]	2/128 (1,6)	NE [NE;NE]	26,29 [6,47;106,81] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	57/143 (39,9)	34,1 [15,55;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	14,99 [3,66;61,44] <0,0001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	2/245 (0,8)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3985
B1 (Zweitlinie)	2/143 (1,4)	NE [NE;NE]	1/66 (1,5)	NE [NE;NE]	0,92 [0,08;10,18] 0,9473
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia and Neutrophil count decreased					

Das Risiko für Neutropenien war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 25,17 [7,99;79,25], $p < 0,0001$ bzw. 18,27 [4,47;74,70], $p < 0,0001$).

Dies gilt ebenso für die Population B1, bei welcher unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger auftraten (HR [95%-KI]: 14,06 [4,43;44,65], $p < 0,0001$ bzw. 20,30 [2,79;147,50], $p < 0,0001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	110/245 (44,9)	15,4 [10,13;23,24]	37/128 (28,9)	32,4 [18,25;NE]	1,66 [1,14;2,40] 0,0074
B1 (Zweitlinie)	74/143 (51,7)	10,6 [6,35;14,07]	17/66 (25,8)	23,3 [13,22;NE]	1,89 [1,11;3,20] 0,0167
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	22/245 (9,0)	NE [NE;NE]	3/128 (2,3)	NE [NE;NE]	3,52 [1,05;11,77] 0,0294
B1 (Zweitlinie)	14/143 (9,8)	NE [NE;NE]	4/66 (6,1)	NE [NE;NE]	1,05 [0,34;3,27] 0,9263
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	102/245 (41,6)	21,2 [11,28;27,29]	35/128 (27,3)	32,4 [18,25;NE]	1,58 [1,07;2,31] 0,0192
B1 (Zweitlinie)	70/143 (49,0)	12,1 [7,10;16,50]	17/66 (25,8)	24,1 [15,06;NE]	1,76 [1,04;3,00] 0,0342
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	16/245 (6,5)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	7,86 [1,04;59,26] 0,0177
B1 (Zweitlinie)	13/143 (9,1)	NE [NE;NE]	4/66 (6,1)	NE [29,92;NE]	1,09 [0,35;3,37] 0,8834
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class					

Das Risiko für Infektionen (SOC) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 1,66 [1,14;2,40], $p=0,0074$, 3,52 [1,05;11,77], $p=0,0294$ bzw. 7,86 [1,04;59,26], $p=0,0177$). Geiches gilt für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <3 (HR [95%-KI]: 1,58 [1,07; 2,31], $p=0,0192$).

In der Population B1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 1,89 [1,11;3,20], $p=0,0167$). Bei den unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Geiches gilt für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <3 (HR [95%-KI]: 1,76 [1,04;3,00], $p=0,0342$).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	210/245 (85,7)	0,3 [0,23;0,39]	35/128 (27,3)	NE [24,92;NE]	7,36 [5,11;10,60] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	129/143 (90,2)	0,2 [0,16;0,30]	18/66 (27,3)	NE [12,39;NE]	8,27 [4,97;13,74] <0,0001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	35/245 (14,3)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	18,30 [2,51;133,70] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	25/143 (17,5)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0006
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	208/245 (84,9)	0,3 [0,23;0,46]	35/128 (27,3)	NE [24,92;NE]	7,09 [4,92;10,21] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	128/143 (89,5)	0,3 [0,16;0,33]	18/66 (27,3)	NE [12,39;NE]	8,12 [4,88;13,51] <0,0001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	4/245 (1,6)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,1968
B1 (Zweitlinie)	4/143 (2,8)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2317

Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population
 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test
 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad < 3 auf (HR [95%-KI]: 7,36 [5,11;10,60], $p < 0,0001$), 18,30 [2,51;133,70], $p < 0,0001$) bzw. 7,09 [4,92;10,21], $p < 0,0001$).

Dies gilt ebenso für die Population B1, bei welcher unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad < 3 unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger auftraten (HR [95%-KI]: 8,27 [4,97;13,74], $p < 0,0001$), > 100 [0,00; NE], $p = 0,0006$) bzw. 8,12 [4,88;13,51], $p < 0,0001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	33/245 (13,5)	NE [NE;NE]	2/128 (1,6)	NE [NE;NE]	7,87 [1,88;32,86] 0,0008

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	29/143 (20,3)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0002
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4698
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3076
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	32/245 (13,1)	NE [NE;NE]	2/128 (1,6)	NE [NE;NE]	7,58 [1,81;31,71] 0,0011
B1 (Zweitlinie)	29/143 (20,3)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0003
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	2/245 (0,8)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3197
B1 (Zweitlinie)	1/143 (0,7)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,6171
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Kreatinin im Blut erhöht (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 7,87 [1,88;32,86], p=0,0008).

Dies gilt ebenso für die Population B1, bei welcher unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger auftraten (HR [95%-KI]: >100 [0,00;NE], p=0,0002).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da ein erhöhter Kreatiningehalt im Blut für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	41/245 (16,7)	NE [NE;NE]	7/128 (5,5)	NE [NE;NE]	2,98 [1,33;6,64] 0,0051
B1 (Zweitlinie)	16/143 (11,2)	NE [NE;NE]	6/66 (9,1)	NE [NE;NE]	1,04 [0,40;2,67] 0,9399
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Alaninaminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	14/245 (5,7)	NE [NE;NE]	3/128 (2,3)	NE [NE;NE]	2,29 [0,66;7,99] 0,1812
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	0,59 [0,10;3,59] 0,5661
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3: PT Alaninaminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	36/245 (14,7)	NE [NE;NE]	6/128 (4,7)	NE [NE;NE]	2,98 [1,25;7,07] 0,0094
B1 (Zweitlinie)	16/143 (11,2)	NE [NE;NE]	6/66 (9,1)	NE [NE;NE]	0,97 [0,38;2,52] 0,9525
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4698
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Alanin-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 2,98 [1,33;6,64], p=0,0051).

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nicht statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferasen für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patienterlevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	42/245 (17,1)	NE [NE;NE]	9/128 (7,0)	NE [NE;NE]	2,28 [1,11;4,70] 0,0212
B1 (Zweitlinie)	15/143 (10,5)	NE [NE;NE]	5/66 (7,6)	NE [NE;NE]	1,23 [0,44;3,40] 0,6943
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Aspartataminotransferase erhöht					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	9/245 (3,7)	NE [NE;NE]	3/128 (2,3)	NE [NE;NE]	1,42 [0,38;5,26] 0,5945
B1 (Zweitlinie)	2/143 (1,4)	NE [NE;NE]	4/66 (6,1)	NE [NE;NE]	0,19 [0,04;1,07] 0,0366
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Aspartataminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	41/245 (16,7)	NE [NE;NE]	8/128 (6,3)	NE [NE;NE]	2,53 [1,18;5,40] 0,0133
B1 (Zweitlinie)	15/143 (10,5)	NE [NE;NE]	4/66 (6,1)	NE [NE;NE]	1,53 [0,50;4,62] 0,4530
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4698
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 2,28 [1,11;4,70], p=0,0212). Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferasen für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patienterlevanten Nachteil auszugehen.

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nicht statistisch signifikant, es zeigt sich ein Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant bei unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse alkalische Phosphatase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	17/245 (6,9)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	8,16 [1,08;61,40] 0,0150
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	3/66 (4,5)	NE [NE;NE]	0,25 [0,05;1,26] 0,0707
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alkalische Phosphatase erhöht					
A1 (Erstlinie)	4/245 (1,6)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,1430
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht					
A1 (Erstlinie)	16/245 (6,5)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	7,53 [1,00;56,89] 0,0211
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	3/66 (4,5)	NE [NE;NE]	0,25 [0,05;1,26] 0,0707
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht					
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4698
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses alkalische Phosphatase erhöht (PT) war in der Population A1 im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 8,16 [1,08;61,40], p=0,0150).

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nicht statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patienterlevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	5/245 (2,0)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	2,49 [0,29;21,34] 0,3887
B1 (Zweitlinie)	1/143 (0,7)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,6356
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Bilirubin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	3/245 (1,2)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2298
B1 (Zweitlinie)	1/143 (0,7)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,6356
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	4/245 (1,6)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	1,97 [0,22;17,67] 0,5358
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4698
B1 (Zweitlinie)	0/143 (0,0)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Bilirubin im Blut erhöht (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades war bei keiner der beiden Populationen statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung des Bilirubins im Blut für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patienterlevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	8/245 (3,3)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	3,81 [0,48;30,51] 0,1749
B1 (Zweitlinie)	2/143 (1,4)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4001

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	1/245 (0,4)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4920
B1 (Zweitlinie)	1/143 (0,7)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4830
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	7/245 (2,9)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	3,33 [0,41;27,07] 0,2331
B1 (Zweitlinie)	1/143 (0,7)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,6374
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	3/245 (1,2)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2480
B1 (Zweitlinie)	2/143 (1,4)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4288
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Pneumonitis (PT) besteht in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	17/245 (6,9)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0054
B1 (Zweitlinie)	11/143 (7,7)	NE [NE;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	1,91 [0,42;8,71] 0,3931
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	7/245 (2,9)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0656
B1 (Zweitlinie)	6/143 (4,2)	NE [NE;NE]	1/66 (1,5)	NE [NE;NE]	2,10 [0,25;17,69] 0,4845
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	11/245 (4,5)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0302
B1 (Zweitlinie)	7/143 (4,9)	NE [NE;NE]	1/66 (1,5)	NE [NE;NE]	2,28 [0,28;18,77] 0,4293
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	5/245 (2,0)	NE [NE;NE]	0/128 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,1215
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	1/66 (1,5)	NE [NE;NE]	0,89 [0,09;8,72] 0,9190
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Venöse Thromboembolie: PT Embolism					

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <3 auf; die Effektschätzer sind wegen der fehlenden Ereignisse im Kontrollarm nicht sinnvoll berechenbar. Auf Basis der Konfidenzintervalle lässt sich jedoch

kein klarer Nachteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant ableiten, auch bei Betrachtung binärer Effektmaße zeigt sich kein bewertungsrelevanter Behandlungseffekt.

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <3 nicht statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-2

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	60/245 (24,5)	NE [NE;NE]	13/128 (10,2)	NE [NE;NE]	2,41 [1,32;4,40] 0,0030
B1 (Zweitlinie)	26/143 (18,2)	NE [NE;NE]	7/66 (10,6)	NE [NE;NE]	1,42 [0,61;3,28] 0,4141
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					
A1 (Erstlinie)	25/245 (10,2)	NE [NE;NE]	5/128 (3,9)	NE [NE;NE]	2,42 [0,92;6,33] 0,0628
B1 (Zweitlinie)	10/143 (7,0)	NE [NE;NE]	4/66 (6,1)	NE [NE;NE]	0,89 [0,27;2,86] 0,8399
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					
A1 (Erstlinie)	57/245 (23,3)	NE [NE;NE]	12/128 (9,4)	NE [NE;NE]	2,47 [1,32;4,60] 0,0033
B1 (Zweitlinie)	24/143 (16,8)	NE [NE;NE]	7/66 (10,6)	NE [NE;NE]	1,33 [0,57;3,11] 0,5040
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	4/245 (1,6)	NE [NE;NE]	1/128 (0,8)	NE [NE;NE]	2,00 [0,22;17,92] 0,5267
B1 (Zweitlinie)	3/143 (2,1)	NE [NE;NE]	0/66 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3340
Datenschnitt: 20.06.2019, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 2,41 [1,32;4,40], p=0,0030).

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3 nicht statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Tabellen der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Die Analysen zeigen, dass die häufigen unerwünschten Ereignisse in der Population A1 zwar für einen Großteil der SOC bzw. PT signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant auftraten, jedoch selten schwerwiegend waren. Lediglich in drei SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) traten bei mehr als 10 Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse in der jeweiligen SOC auf. Nur in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt.

Weiter zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, und den PT Anämie, Diarrhoe, Leukopenie, Neutropenie.

Auch in der Population B1 waren die häufigen unerwünschten Ereignisse nur in seltenen Fällen schwer oder schwerwiegend. Lediglich in drei SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) traten bei mehr als 10 Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der jeweiligen SOC auf. Dabei zeigte sich in keiner der SOC ein signifikanter Behandlungseffekt.

Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten signifikant häufiger im Abemaciclib+Fulvestrant-Behandlungsarm für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Dieser Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant zeigte sich in den folgenden PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht, Diarrhoe, Leukopenie sowie Neutropenie. Signifikante Unterschiede zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten dagegen in dem PT Aspartat-Aminotransferase erhöht sowie der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf.

Das in der Studie MONARCH-2 beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist bekannt, in der Fachinformation beschrieben und in früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar. Es traten in der Studie MONARCH-2 keine neuen Sicherheitssignale auf.

MONARCH-plus

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	81/81 (100,0)	0,1 [0,10;0,20]	34/40 (85,0)	1,0 [0,39;2,07]	4,52 [2,77;7,39] <0,0001

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	23/23 (100,0)	0,2 [0,13;0,39]	9/13 (69,2)	0,9 [0,46;NE]	3,47 [1,57;7,64] 0,0010
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis					
A1 (Erstlinie)	18/81 (22,2)	NE [26,73;NE]	3/40 (7,5)	NE [NE;NE]	2,60 [0,76;8,84] 0,1125
B1 (Zweitlinie)	6/23 (26,1)	NE [22,85;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	2,21 [0,26;18,84] 0,4591
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3					
A1 (Erstlinie)	52/81 (64,2)	8,4 [3,65;13,05]	8/40 (20,0)	NE [10,72;NE]	3,99 [1,90;8,41] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	16/23 (69,6)	5,6 [1,81;13,25]	1/13 (7,7)	NE [2,73;NE]	9,57 [1,27;72,27] 0,0073
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse					
A1 (Erstlinie)	10/81 (12,3)	NE [26,83;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	3,60 [0,46;28,20] 0,1919
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [18,48;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	0,56 [0,05;6,73] 0,6431
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
A1 (Erstlinie)	9/81 (11,1)	NE [26,83;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	3,26 [0,41;25,78] 0,2350
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [18,48;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	0,56 [0,05;6,73] 0,6431
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Aufgrund der unklaren

Patientenrelevanz der eingehenden unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 3,99 [1,90;8,41], $p < 0,0001$).

In der Population B1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant ebenfalls statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR[95%-KI]: 9,57 [1,27;72,27], $p < 0,0073$).

Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen zeigen sich in keiner der Populationen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

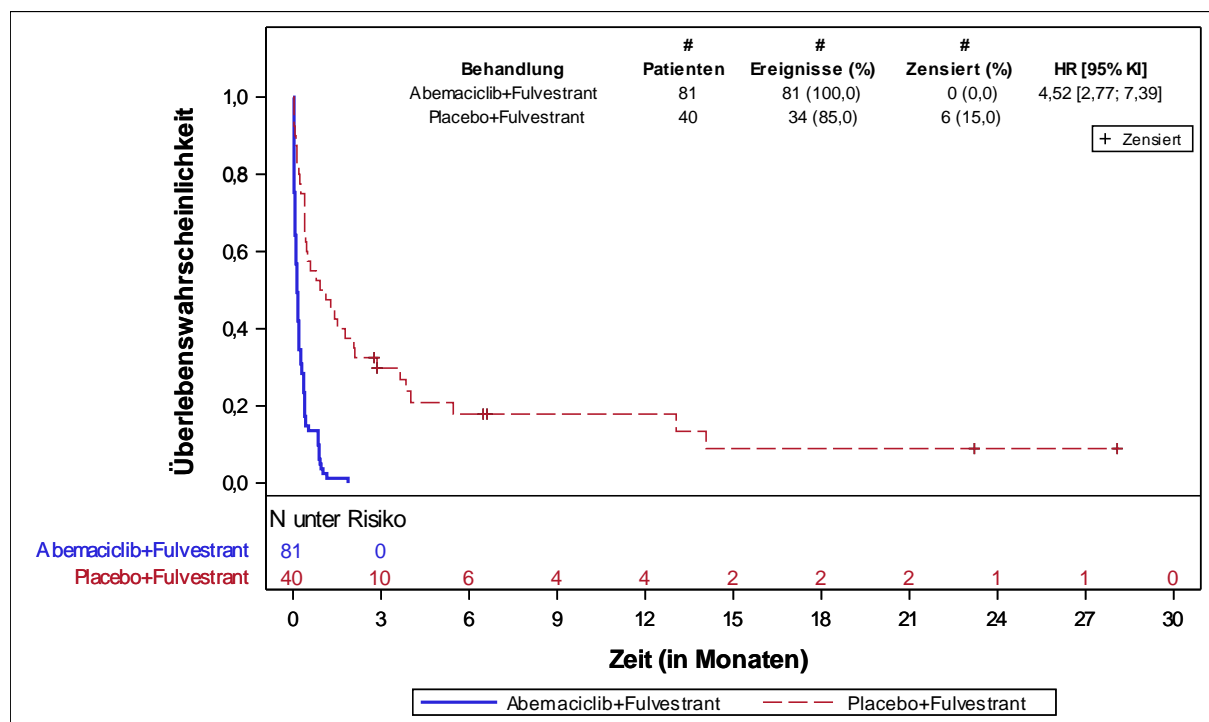


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus

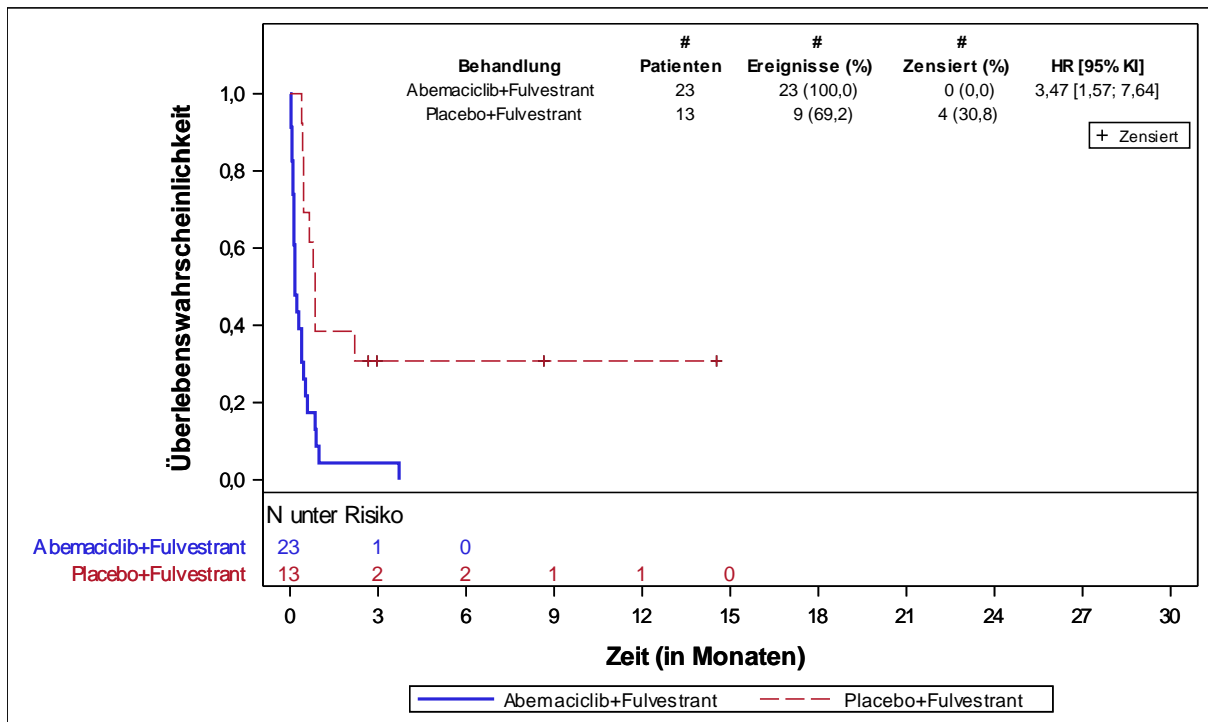


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus

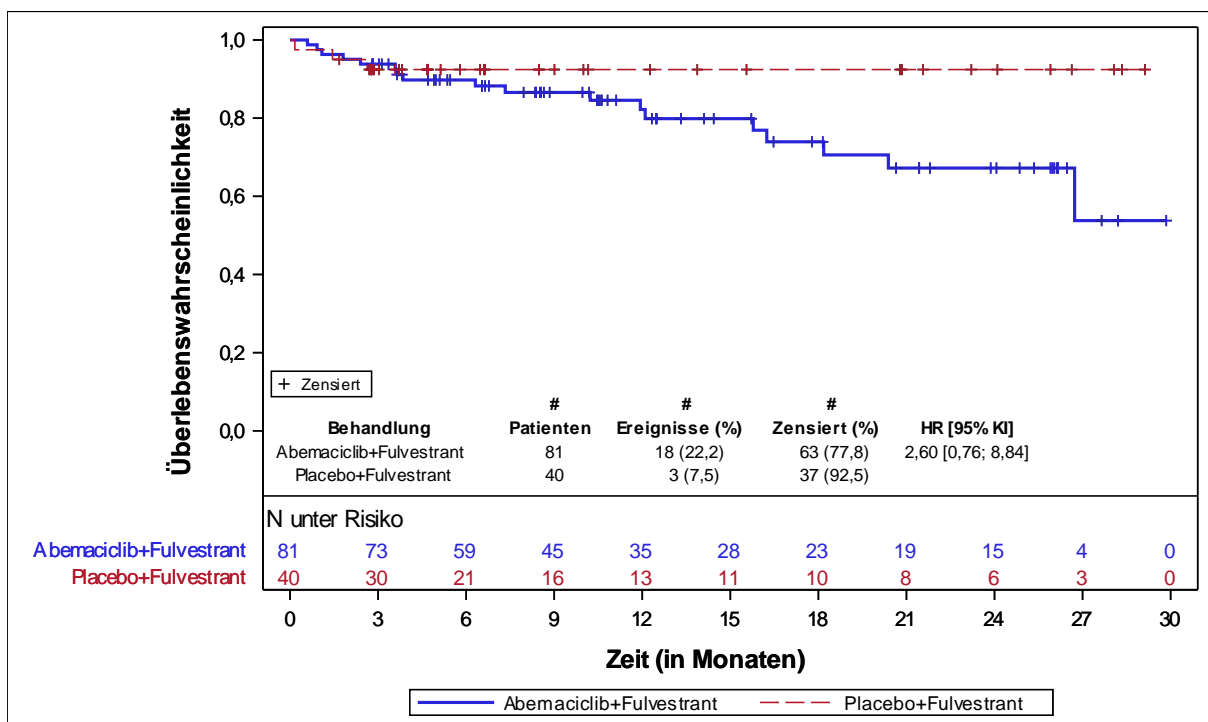


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus

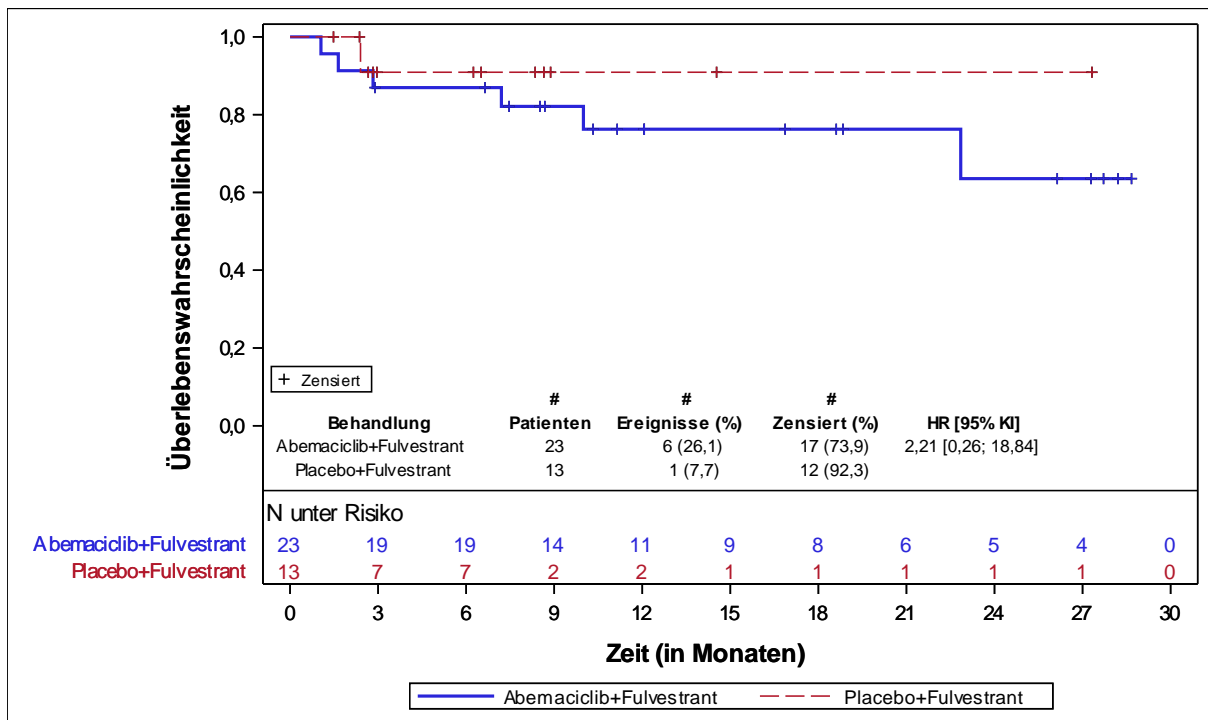


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus

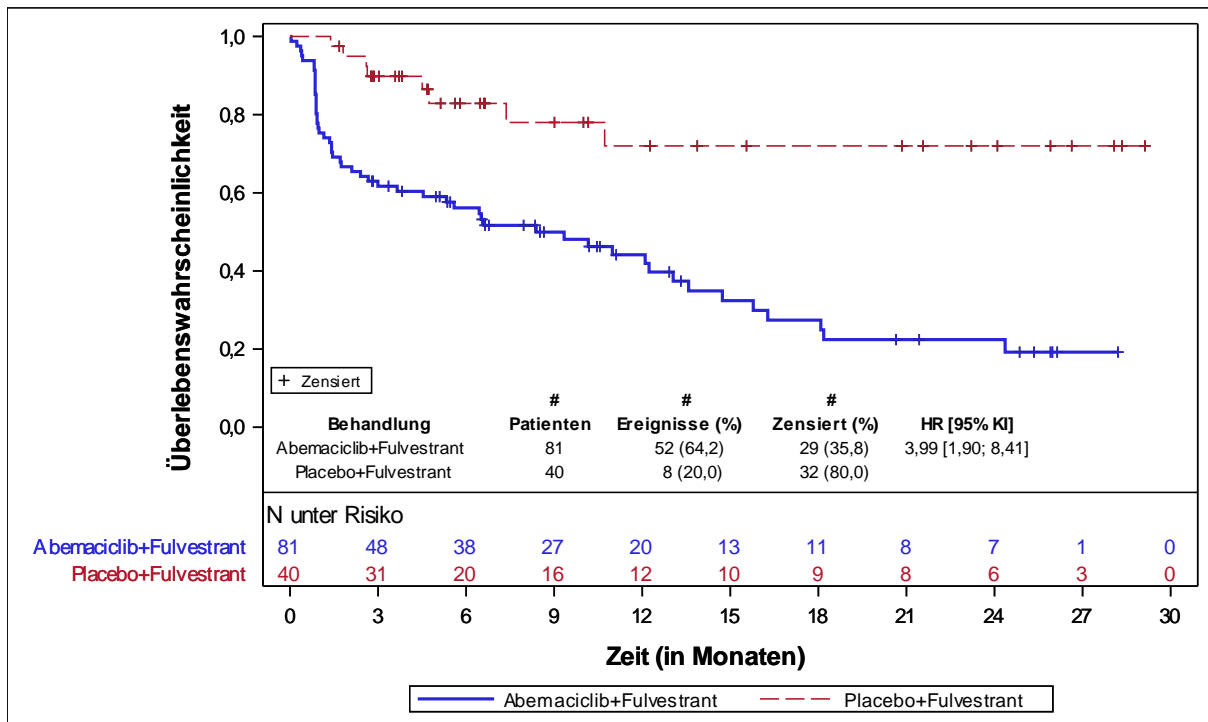


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus

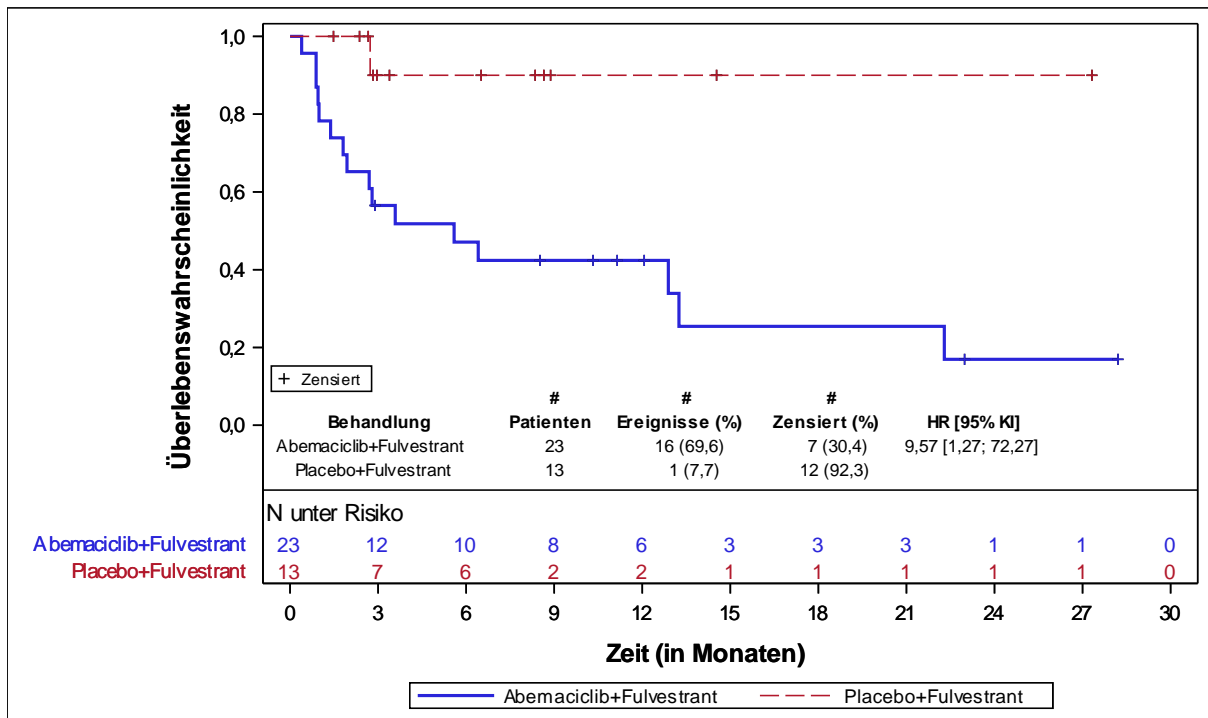


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus

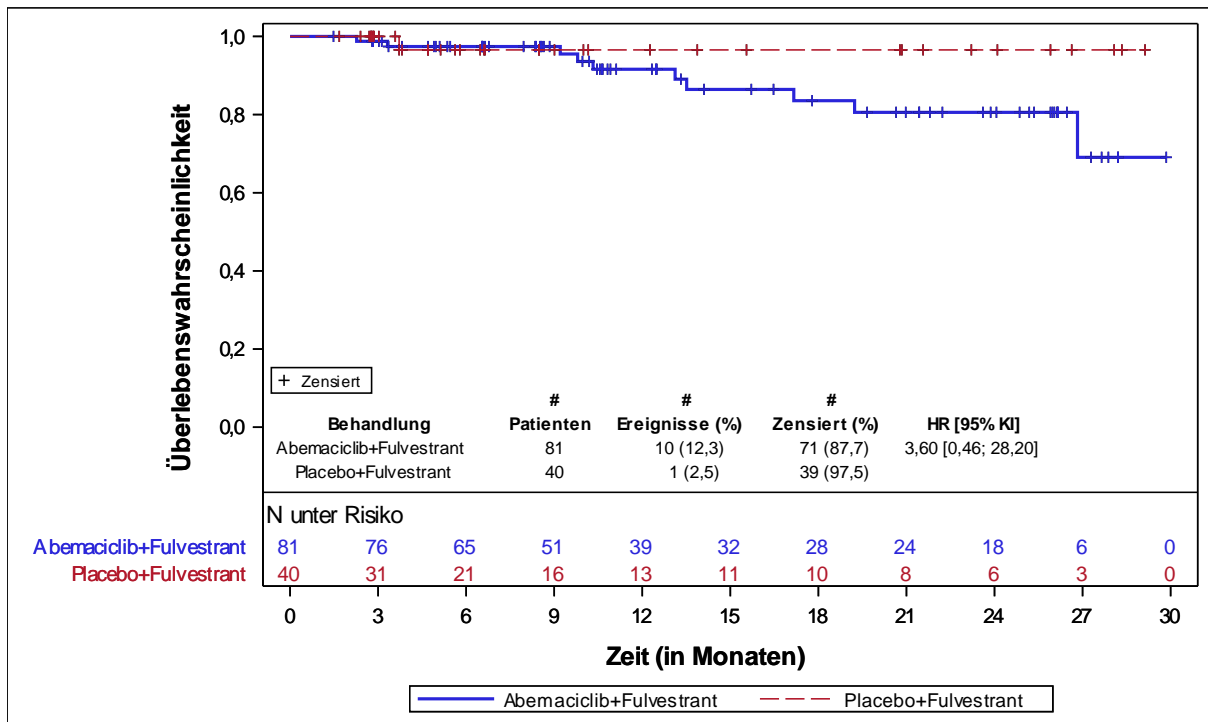


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus

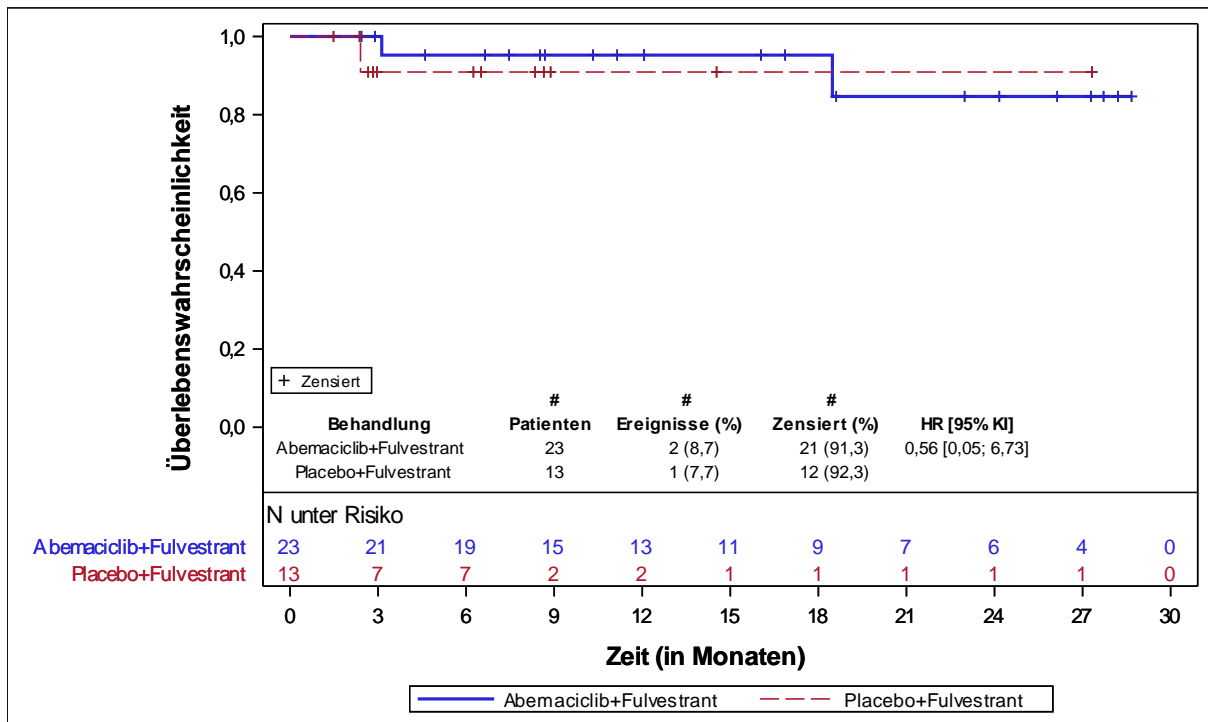


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus

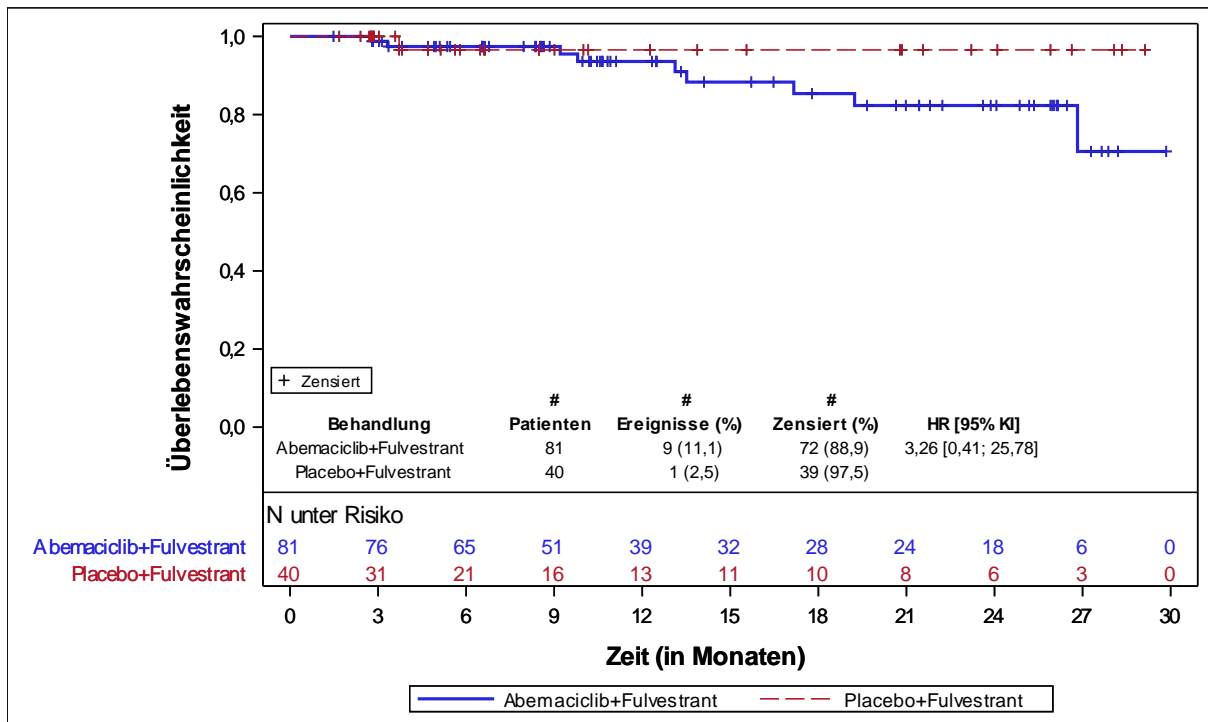


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) – MONARCH-plus

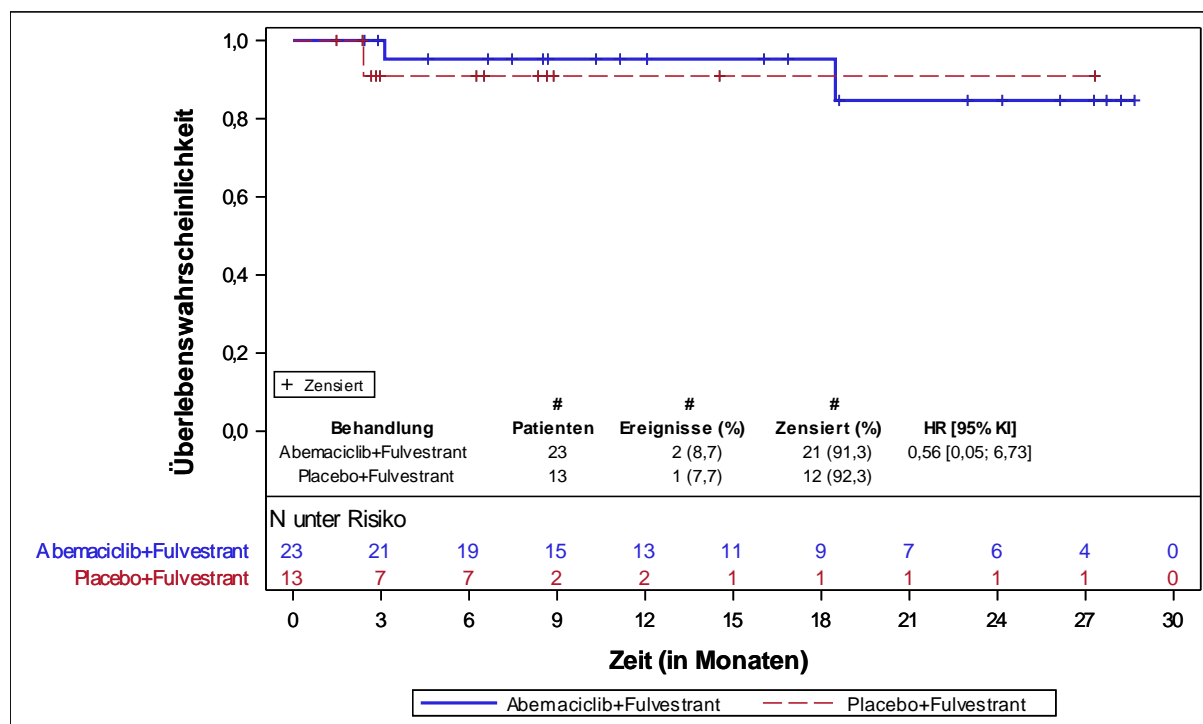


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) – MONARCH-plus

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse finden sich in Anhang 4-G. Im Folgenden sind die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	68/81 (84,0)	0,9 [0,85;0,89]	8/40 (20,0)	NE [NE;NE]	9,02 [4,29;18,95] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	19/23 (82,6)	1,0 [0,85;1,45]	2/13 (15,4)	NE [5,36;NE]	8,64 [2,00;37,40] 0,0006
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	28/81 (34,6)	NE [14,73;NE]	2/40 (5,0)	NE [NE;NE]	7,14 [1,70;29,99] 0,0017

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	7/23 (30,4)	NE [3,55;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0551
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	67/81 (82,7)	0,9 [0,85;1,02]	8/40 (20,0)	NE [NE;NE]	8,23 [3,92;17,28] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	19/23 (82,6)	1,0 [0,85;1,45]	2/13 (15,4)	NE [5,36;NE]	8,64 [2,00;37,40] 0,0006
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia and Neutrophil count decreased.					

Das Risiko für Neutropenien war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 9,02 [4,29;18,95], $p < 0,0001$) bzw. 7,14 [1,70;29,99], $p = 0,0017$).

Dies gilt ebenso für die Population B1, bei welcher unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger auftraten (HR [95%-KI]: 8,64 [2,00;37,40], $p = 0,0006$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Infektionen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	23/81 (28,4)	NE [15,12;NE]	5/40 (12,5)	NE [NE;NE]	1,98 [0,75;5,22] 0,1589
B1 (Zweitlinie)	7/23 (30,4)	NE [6,97;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	3,11 [0,38;25,52] 0,2668
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	2/81 (2,5)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	0,81 [0,07;8,94] 0,8617
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3858
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	22/81 (27,2)	NE [15,12;NE]	4/40 (10,0)	NE [NE;NE]	2,38 [0,82;6,93] 0,0997
B1 (Zweitlinie)	6/23 (26,1)	NE [9,99;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	2,76 [0,33;23,19] 0,3315
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen					
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	0,40 [0,02;6,43] 0,5017
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4461
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class					

Bei Infektionen (SOC, alle Grade/CTCAE-Grad ≥3/CTCAE-Grad <3/schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	67/81 (82,7)	0,2 [0,16;0,36]	6/40 (15,0)	NE [NE;NE]	11,05 [4,76;25,67] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	15/23 (65,2)	0,4 [0,13;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0003
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4822
B1 (Zweitlinie)	1/23 (4,3)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4522
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	67/81 (82,7)	0,2 [0,16;0,36]	6/40 (15,0)	NE [NE;NE]	11,05 [4,76;25,67] <0,0001
B1 (Zweitlinie)	15/23 (65,2)	0,4 [0,13;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0003
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf, gleiches gilt für CTCAE-Grad <3 (HR [95%-KI]: 11,05 [4,76;25,67], $p < 0,0001$).

Dies gilt ebenso für die Population B1, bei welcher unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger auftraten, gleiches gilt für CTCAE-Grad <3 (HR [95%-KI]: >100 [0,00;NE], $p = 0,0003$).

Schwere Diarrhoe trat nur bei einer Patientin jeder Population auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten keine auf. Demzufolge besteht in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	22/81 (27,2)	25,2 [22,13;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0012
B1 (Zweitlinie)	9/23 (39,1)	25,5 [8,75;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	3,63 [0,45;29,17] 0,1952
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	1/23 (4,3)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,5982
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	22/81 (27,2)	25,2 [22,13;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,0012
B1 (Zweitlinie)	9/23 (39,1)	25,5 [8,75;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	3,63 [0,45;29,17] 0,1952
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Kreatinin im Blut erhöht (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR[95%-KI]: >100 [0,00;NE], p=0,0012). Da ein erhöhter Kreatiningehalt im Blut für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern sich erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ergibt, ist hier nicht von einem patienterelevanten Nachteil auszugehen.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	36/81 (44,4)	20,3 [8,42;25,71]	8/40 (20,0)	NE [20,94;NE]	2,10 [0,97;4,52] 0,0529
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	NE [8,55;NE]	5/13 (38,5)	NE [1,35;NE]	0,64 [0,21;1,99] 0,4392
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Alaninaminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	4/81 (4,9)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,1887
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3016
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alaninaminotransferase erhöht					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	35/81 (43,2)	20,3 [9,63;NE]	8/40 (20,0)	NE [20,94;NE]	2,05 [0,95;4,42] 0,0627
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	NE [8,55;NE]	5/13 (38,5)	NE [1,35;NE]	0,64 [0,21;1,99] 0,4392
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, alle Grade/CTCAE-Grad ≥ 3 /CTCAE-Grad < 3 /schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	36/81 (44,4)	19,8 [9,63;23,57]	10/40 (25,0)	NE [10,45;NE]	1,66 [0,82;3,36] 0,1513
B1 (Zweitlinie)	9/23 (39,1)	16,7 [9,37;NE]	5/13 (38,5)	NE [0,85;NE]	0,73 [0,24;2,20] 0,5802
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Aspartataminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	2/81 (2,5)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3402

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	1/23 (4,3)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4701
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Aspartataminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	36/81 (44,4)	19,8 [9,63;23,57]	10/40 (25,0)	NE [10,45;NE]	1,66 [0,82;3,35] 0,1523
B1 (Zweitlinie)	8/23 (34,8)	16,7 [9,37;NE]	5/13 (38,5)	NE [0,85;NE]	0,60 [0,19;1,87] 0,3822
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, alle Grade/CTCAE-Grad ≥ 3 /CTCAE-Grad <3/schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Alkalische Phosphatase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	7/81 (8,6)	NE [NE;NE]	5/40 (12,5)	NE [NE;NE]	0,57 [0,18;1,81] 0,3361
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4595
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: PT Alkalische Phosphatase erhöht					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	2/81 (2,5)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3188
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht					
A1 (Erstlinie)	5/81 (6,2)	NE [NE;NE]	5/40 (12,5)	NE [NE;NE]	0,39 [0,11;1,35] 0,1216
B1 (Zweitlinie)	2/23 (8,7)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4595
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei alkalische Phosphatase erhöht (PT, alle Grade/CTCAE-Grad ≥ 3 /CTCAE-Grad <3/schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	3/81 (3,7)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	1,29 [0,13;12,48] 0,8257

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	0,00 [0,00;NE] 0,1662
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	0,00 [0,00;NE] 0,1547
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	3/81 (3,7)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2676
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	1/13 (7,7)	NE [NE;NE]	0,00 [0,00;NE] 0,1662
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei Bilirubin im Blut erhöht (PT, alle Grade/CTCAE-Grad ≥3/CTCAE-Grad <3/schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)					

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	0,41 [0,03;6,62] 0,5158
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	0,41 [0,03;6,62] 0,5158
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis					
A1 (Erstlinie)	0/81 (0,0)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei Pneumonitis (PT, alle Grade/ CTCAE-Grad ≥3/CTCAE-Grad <3/ schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	3/81 (3,7)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2782
B1 (Zweitlinie)	1/23 (4,3)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4701
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4850
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	2/81 (2,5)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4076
B1 (Zweitlinie)	1/23 (4,3)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4701
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie					
A1 (Erstlinie)	2/81 (2,5)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,3504
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Venöse Thromboembolie: PT Embolism					

Bei venösen Thromboembolien (alle Grade/ CTCAE-Grad ≥ 3 /CTCAE-Grad < 3 /schwerwiegend) zeigt sich in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)					
A1 (Erstlinie)	49/81 (60,5)	10,2 [7,63;17,10]	12/40 (30,0)	NE [14,07;NE]	2,11 [1,11;3,99] 0,0190
B1 (Zweitlinie)	12/23 (52,2)	16,7 [2,79;NE]	6/13 (46,2)	NE [0,85;NE]	0,76 [0,28;2,05] 0,6005
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					
A1 (Erstlinie)	10/81 (12,3)	NE [NE;NE]	1/40 (2,5)	NE [NE;NE]	4,34 [0,55;33,98] 0,1274
B1 (Zweitlinie)	3/23 (13,0)	NE [23,80;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,2625
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					
A1 (Erstlinie)	48/81 (59,3)	10,2 [7,63;17,10]	12/40 (30,0)	NE [14,07;NE]	2,03 [1,07;3,86] 0,0260
B1 (Zweitlinie)	12/23 (52,2)	16,7 [2,79;NE]	6/13 (46,2)	NE [0,85;NE]	0,76 [0,28;2,05] 0,6005
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber					
A1 (Erstlinie)	1/81 (1,2)	NE [NE;NE]	0/40 (0,0)	NE [NE;NE]	>100 [0,00;NE] 0,4822
B1 (Zweitlinie)	0/23 (0,0)	NE [NE;NE]	0/13 (0,0)	NE [NE;NE]	NE
Datenschnitt: 18.05.2020, Safety-Population 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries					

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses SMQ durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber war in Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 2,11 [1,11;3,99], p=0,0190).

In der Population B1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades und unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3 nicht statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Tabellen der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

In der Population A1 traten bei häufigen unerwünschten Ereignissen (jeglichen Grades) signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant in dem PT Schmerz (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) sowie der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf und dem PT Schmerz in einer Extremität auf. Die Analysen zeigen ferner, dass die häufigen unerwünschten Ereignisse in der Population A1 weiterer SOC bzw. PT oftmals signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant auftraten, jedoch selten schwerwiegend waren. In keiner SOC traten bei mehr als 5% der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Weiter zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 für die SOC Untersuchungen und den PT Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt sowie Neutrophilenzahl erniedrigt.

Auch in der Population B1 waren die häufigen unerwünschten Ereignisse nur in seltenen Fällen schwer oder schwerwiegend. Lediglich in zwei SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems) traten bei mehr als 5% der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der jeweiligen SOC auf. Dabei zeigte sich in keiner der SOC ein signifikanter Behandlungseffekt. Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten signifikant häufiger im Abemaciclib+Fulvestrant-Behandlungsarm für die SOC Untersuchungen auf.

Das in der Studie MONARCH-plus beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist konsistent mit der bereits bekannten Evidenz, die in der Fachinformation beschrieben und in

früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden ist. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar. Es traten in der Studie MONARCH-plus keine neuen Sicherheitssignale auf.

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.

Meta-Analyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus

Die Ergebnisse der Populationen A1 und B1 der beiden RCT MONARCH-2 und MONARCH-plus zeigen bei der überwiegenden Anzahl der unerwünschten Ereignisse eine gleiche Effektrichtung mit vergleichbarer Effektlage des HR. Die Heterogenität anhand des I^2 -Index ist meist unbedeutend, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden können, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern. Sollte dies bei einzelnen Endpunkten im Rahmen der unerwünschten Ereignisse nicht zutreffen, wird dies gesondert kommentiert.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – Teilpopulation A1

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der eingehenden unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

Die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse (jeglicher Schweregrad) finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

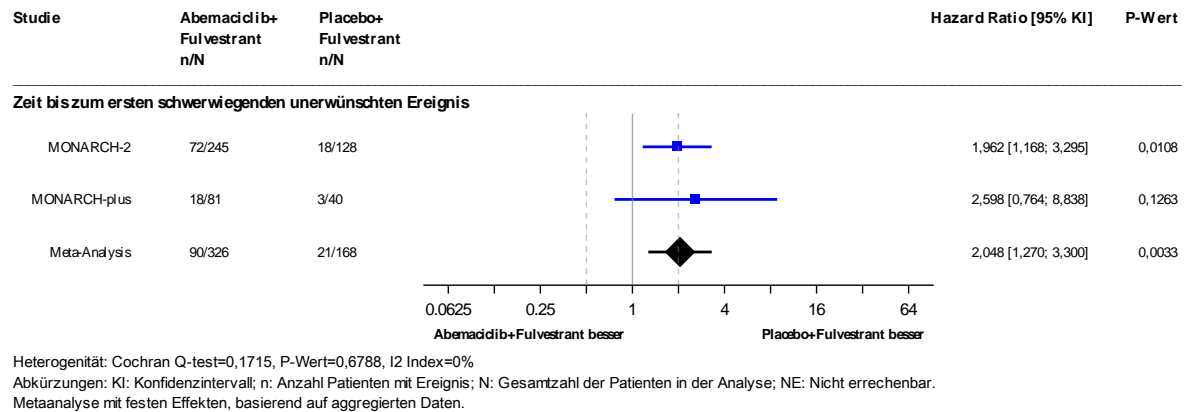


Abbildung 4-71: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 2,048 [1,27;3,30], p=0,0033).

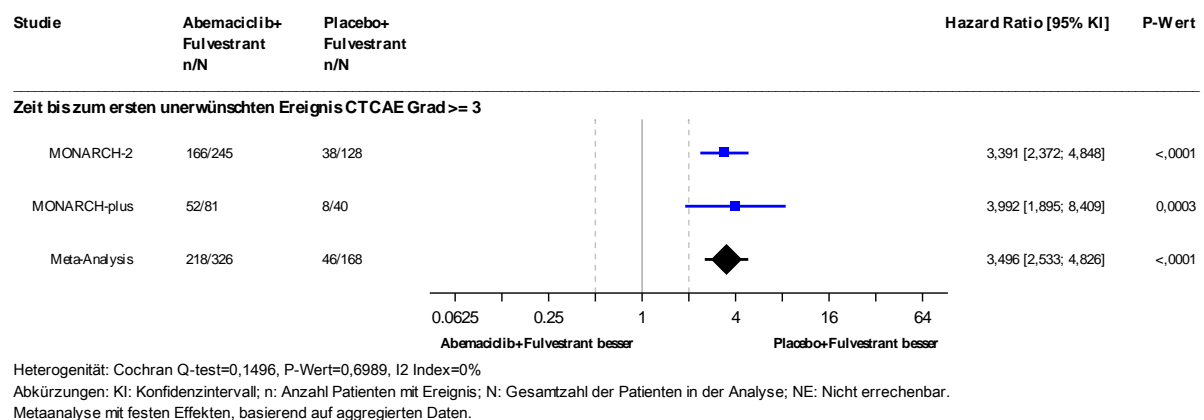


Abbildung 4-72: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 3,496 [2,53;4,83], p<0,0001).

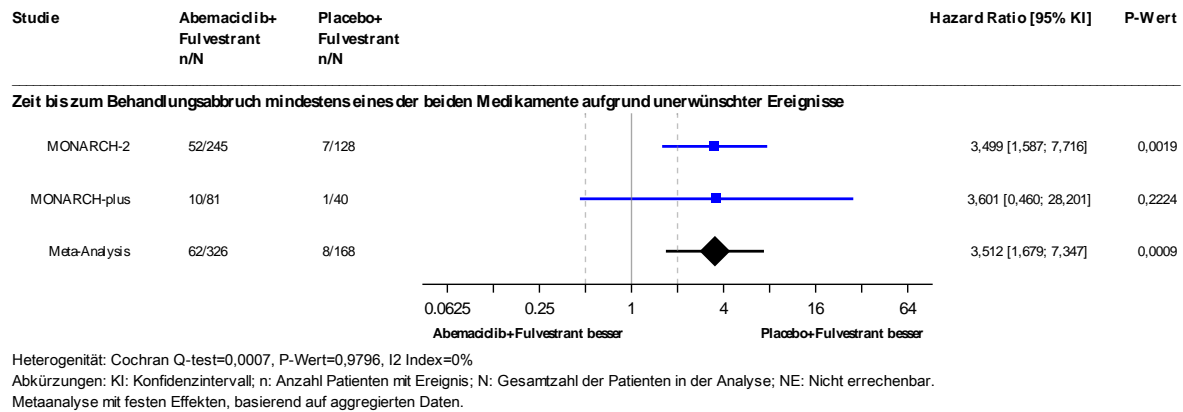


Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

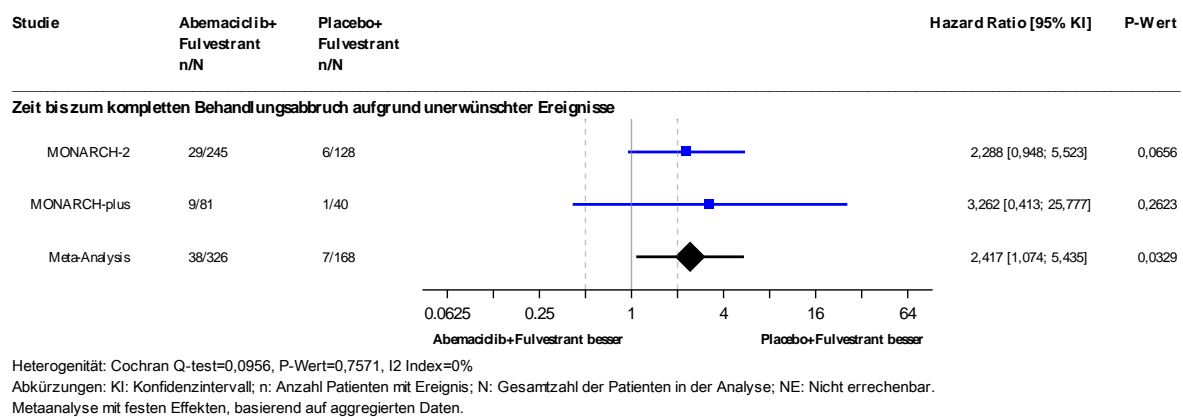


Abbildung 4-74: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 trat unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger ein Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie ein kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 3,512 [1,679;7,347], p=0,0009) bzw. 2,417 [1,074;5,435], p=0,0329).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – Teilpopulation B1

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Aufgrund der unklaren

Patientenrelevanz der eingehenden unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

Die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse (jeglicher Schweregrad) finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

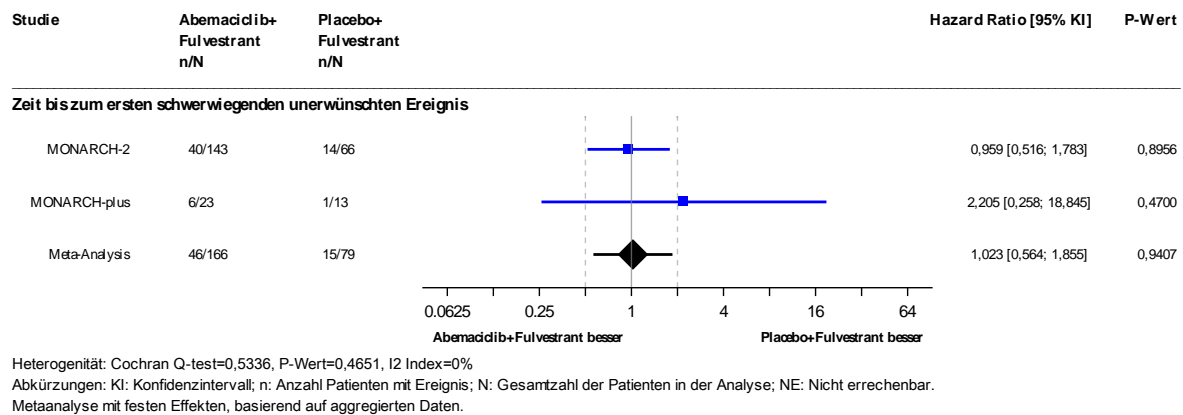


Abbildung 4-75: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

In der Population B1 zeigt sich bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kein Behandlungsunterschied.

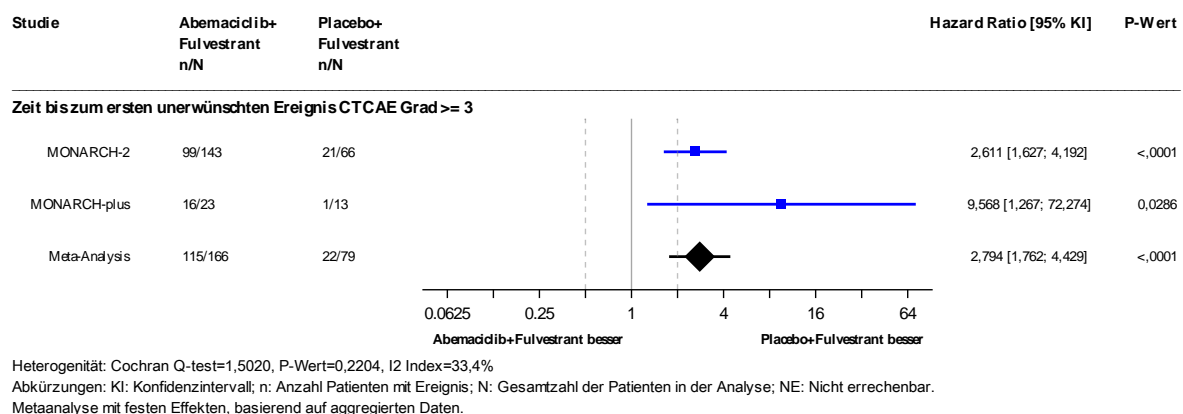
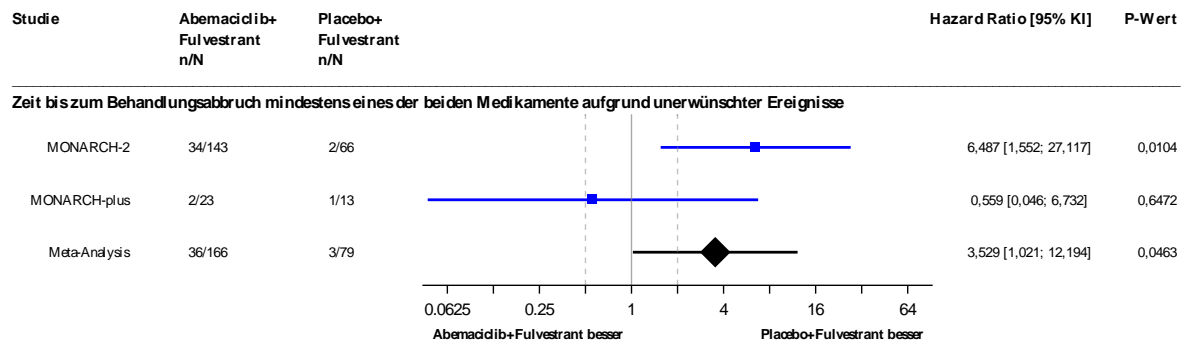


Abbildung 4-76: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

In der Population B1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 2,794 [1,762;4,429], $p < 0,0001$).

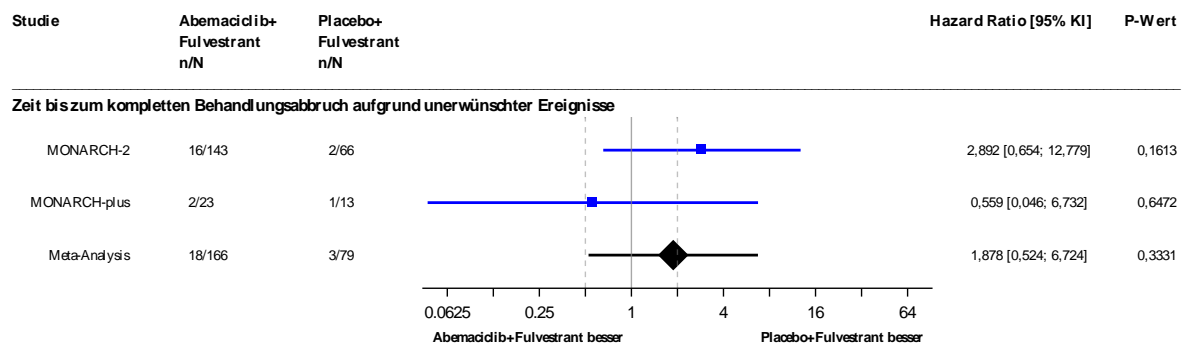


Heterogenität: Cochran Q-test=2,8015, P-Wert=0,0942, I² Index=64,3%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-77: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=1,2347, P-Wert=0,2665, I² Index=19,0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-78: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

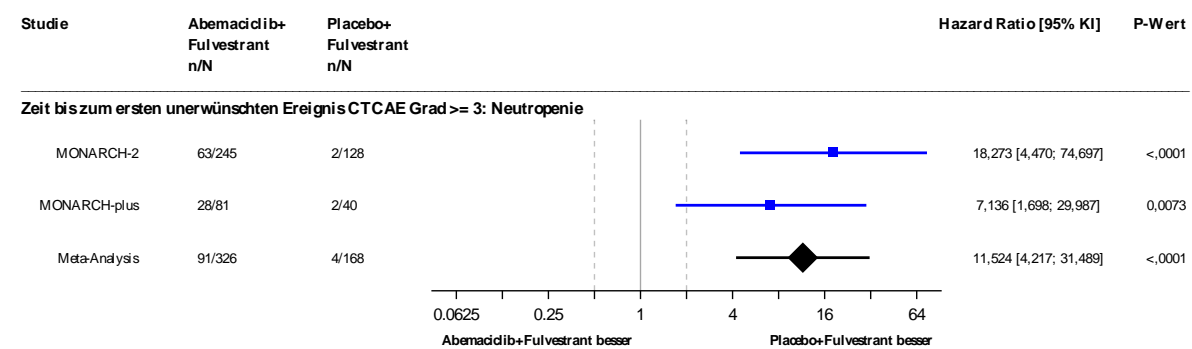
In der Population B1 trat unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger ein Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 3,529 [1,021;12,194], $p=0,0463$).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Schweregrades und CTCAE-Grad <3 werden der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G dargestellt. Ausnahme hiervon bilden unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, bei denen auch geringgradige Ereignisse direkt patientenrelevant sind.

Ferner werden Forest-Plots von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse, zu denen aufgrund der niedrigen Ereignisraten in mindestens einer der Studien kein Effektschätzer berechnet wurde, in Anhang 4-G dargestellt.

Neutropenien – Teilpopulation A1



Heterogenität: Cochran Q-test=0,8400, P-Wert=0,3594, I² Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-79: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 11,524 [4,217;31,489], $p < 0,0001$). Schwerwiegende Neutropenien traten lediglich bei 2 Patientinnen auf, der Effektschätzer ist nicht sinnvoll interpretierbar.

Neutropenien – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar

Infektionen (SOC) – Teilpopulation A1

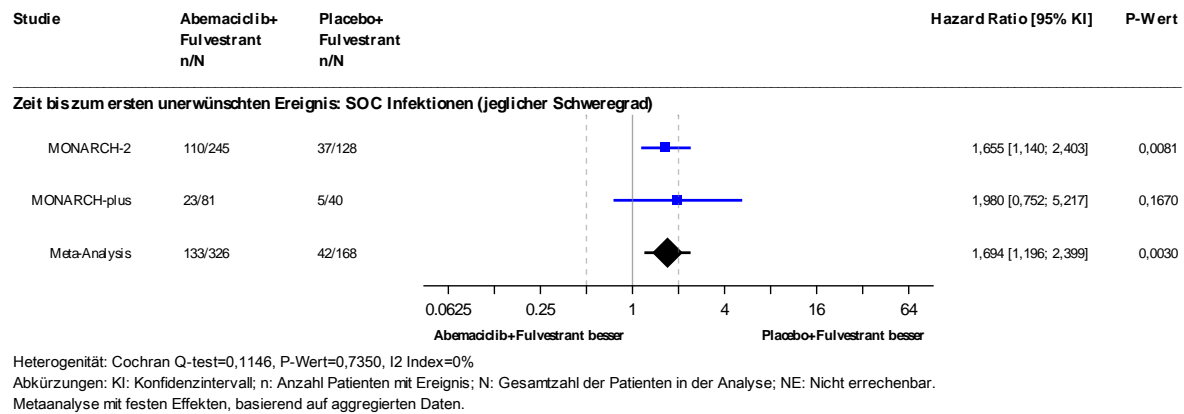


Abbildung 4-80: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

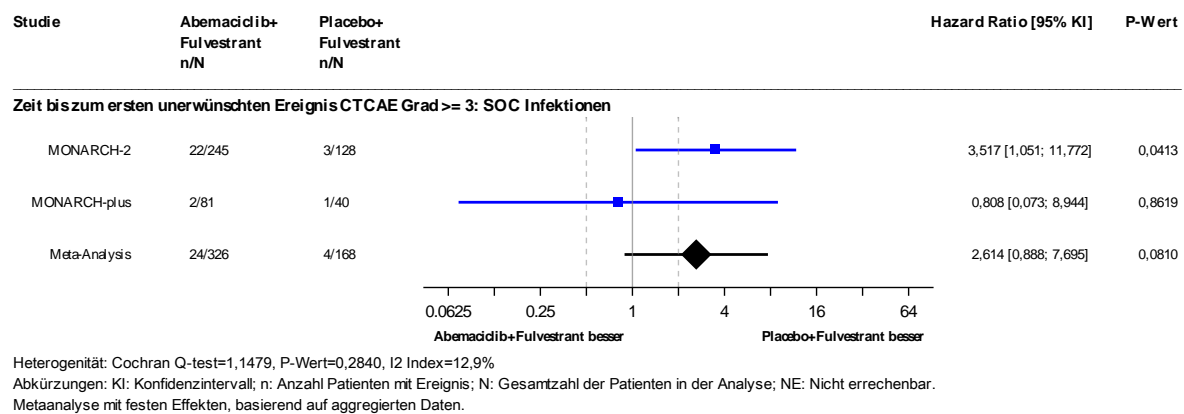


Abbildung 4-81: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

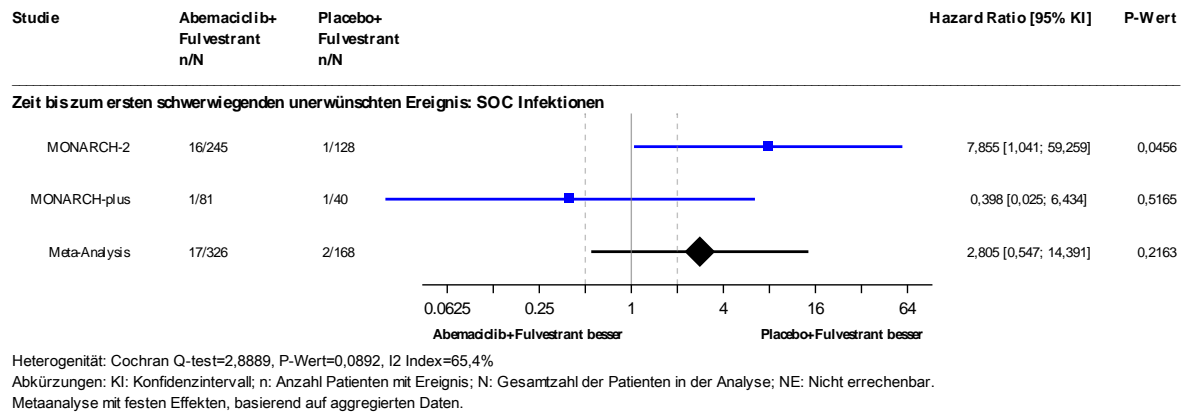


Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Infektionen (SOC) jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 1,694 [1,196;2,399], p=0,0030).

Bei den schwerwiegenden Infektionen und bei den Infektionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Infektionen (SOC) – Teilpopulation B1

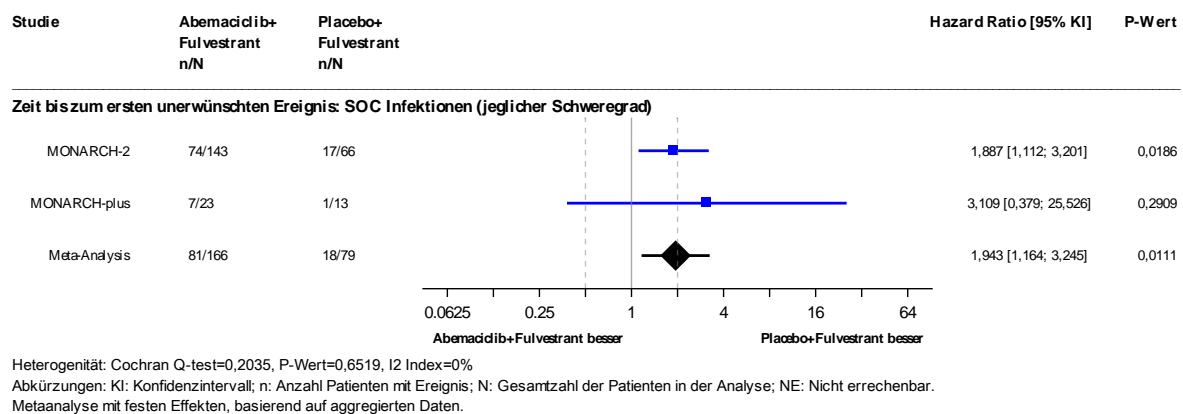
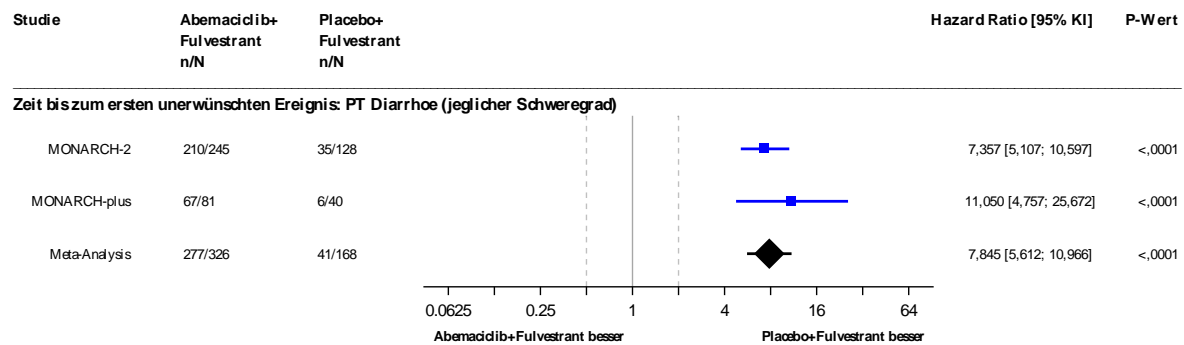


Abbildung 4-83: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

In der Population B1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Infektionen (SOC) jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 1,943 [1,164;3,245], p=0,0111).

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Diarrhoe (PT) – Teilpopulation A1



Heterogenität: Cochran Q-test=0,7535, P-Wert=0,3854, I² Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Diarrhoen jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 7,845 [5,612;10,966], p<0,0001).

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Diarrhoe (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Kreatinin im Blut erhöht (PT) – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Kreatinin im Blut erhöht (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-2 traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Alanin-Aminotransferase erhöht (PT) – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Alanin-Aminotransferase erhöht (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT) – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Alkalische Phosphatase erhöht (PT) – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Alkalische Phosphatase erhöht (PT) – Teilpopulation B1

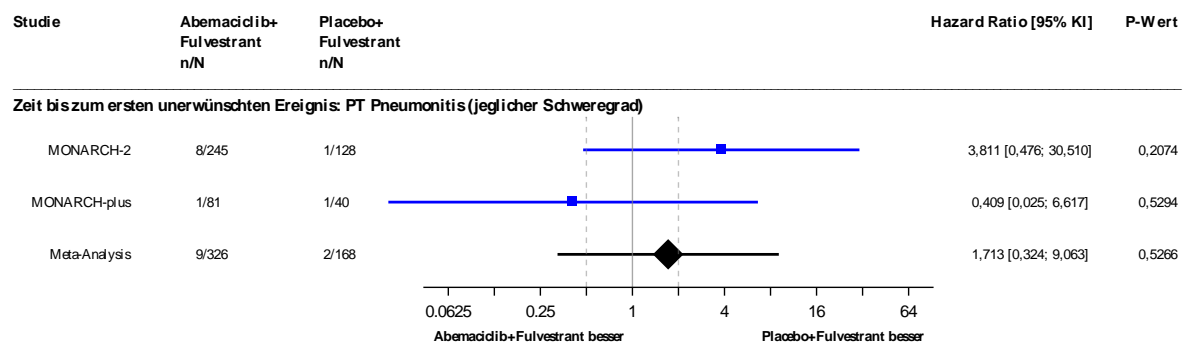
In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Bilirubin im Blut erhöht (PT) – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Bilirubin im Blut erhöht (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Pneumonitis (PT) – Teilpopulation A1

Heterogenität: Cochran Q-test=1,5841, P-Wert=0,2082, I2 Index=36,9%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Bei den unerwünschten Ereignissen Pneumonitis (PT) (jeglicher Schweregrad), Pneumonitis bestand für Teilpopulation A1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Pneumonitis (PT) – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

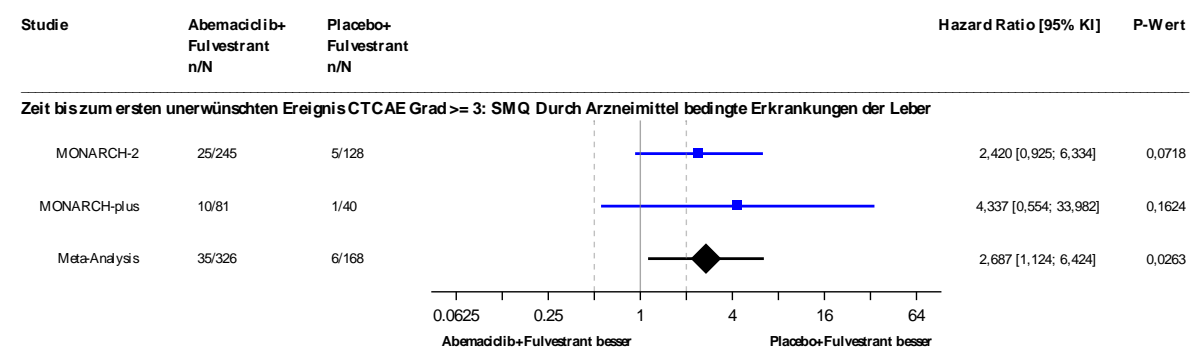
Venöse Thromboembolien – Teilpopulation A1

In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Venöse Thromboembolien – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Teilpopulation A1



Heterogenität: Cochran Q-test=0,2533, P-Wert=0,6148, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Metaanalyse mit festen Effekten, basierend auf aggregierten Daten.

Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: CTCAE-Grad ≥ 3 : SMQ durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

In der Population A1 traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 auf (HR [95%-KI]: 2,687 [1,124;6,424], $p=0,0263$). In der Population A1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Teilpopulation B1

In der Population B1 der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Forest-Plots für die häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen im Anhang 4-G.

Die Analysen zeigen, dass die häufigen unerwünschten Ereignisse in der Population A1 zwar für einen Großteil der SOC bzw. PT signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib+Fulvestrant auftraten, jedoch selten schwerwiegend waren. Lediglich in vier SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen) traten bei mehr als 5% der Patientinnen oder mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der jeweiligen SOC auf. Dabei zeigte sich in keiner der SOC ein signifikanter Behandlungseffekt. Weiter zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 für zwei SOC (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) und den PT Anämie, Diarrhoe.

Auch in der Population B1 waren die häufigen unerwünschten Ereignisse nur in seltenen Fällen schwer oder schwerwiegend. Lediglich in drei SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) traten bei mehr als 5% der Patientinnen oder mindestens 10 Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der jeweiligen SOC auf. Dabei zeigte sich in keiner der SOC ein signifikanter Behandlungseffekt. Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten signifikant häufiger im Abemaciclib+Fulvestrant-Behandlungsarm für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten signifikant häufiger in keiner der PT auf.

Das in der Meta-Analyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist bekannt, in der Fachinformation beschrieben und in

früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar. Es traten in der Meta-Analyse keine neuen Sicherheitssignale auf.

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [84] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt, um die Therapie hinsichtlich einer optimalen Versorgung der Patienten jederzeit, wenn erforderlich, modifizieren zu können [13]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

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 4.3.1.3.1.¹⁹

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.
- 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

¹⁶ unbesetzt

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.

Subgruppenanalysen für die Population A1 und B1 werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt. Die Subgruppenanalysen beruhen auf Meta-Analysen, falls der Endpunkt in beiden Studien erhoben wurde, andernfalls auf der Studie MONARCH-2, da hier mehr Endpunkte erhoben wurden als in der Studie MONARCH-plus. Die Subgruppenergebnisse der Einzelstudien sowie die Kaplan-Meier-Kurven können Anhang 4-G entnommen werden.

Dargestellt werden die Forest-Plots (falls eine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte) oder Ergebnistabellen der Einzelstudie für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest, alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Meta-Analyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Mortalität/Morbidität									
Gesamtüberlebenszeit	•	•	•	•	n.d.	•	•	•	•
Progressionsfreie Überlebenszeit	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Symptomatik									
Appetitlosigkeit	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Verstopfung	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Schlaflosigkeit	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Schmerz	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
mBPI-sf: Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kognitive Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emotionale Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körperliche Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rollenfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soziale Funktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unerwünschte Ereignisse									
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Neutropenie	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Neutropenie	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Kreatinin im Blut erhöht	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Alaninaminotransferase erhöht	o	n.d.	o	o	n.d.	n.d.	o	o	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Alaninaminotransferase erhöht	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Aspartataminotransferase erhöht	o	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Aspartataminotransferase erhöht	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)	n.d.	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	o	n.d.	o	o	n.d.	o	o	n.d.	o
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe									
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	
<p>Die Tabelle zeigt p-Werte aus dem Cochran Q-Test für Heterogenität der gepoolten Schätzer für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppenkategorien. Subgruppenanalysen werden nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt da die in 4.2.5.5 beschriebenen Kriterien nicht erfüllt waren</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class</p>										

Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte in der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Morbidität											

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptomatik											
Symptome im Armbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptome im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastung durch Haarausfall	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitszustand											
EQ-5D VAS (7 Punkte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EQ-5D VAS (10 Punkte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	n.d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Körperbild	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Zukunftsperspektive	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Freude an Sex	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sexuelle Aktivität	○	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	○	○
Datenschnitt: 20.06.2019 Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt da die in 4.2.5.5 beschriebenen Kriterien nicht erfüllt waren; Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; VAS: Visuelle Analogskala											

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

Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Metanalyse der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Mortalität/Morbidität								
Gesamtüberlebenszeit	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
Progressionsfreie Überlebenszeit	•	•	•	•	•	•	•	•
Symptomatik								
Appetitlosigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Dyspnoe	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
Verstopfung	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
Schlaflosigkeit	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Übelkeit und Erbrechen	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz	○	○	○	○	○	○	○	○
mBPI-sf: Schmerz	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	○	○	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Emotionale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperliche Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Rollenfunktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse								
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Neutropenie	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Neutropenie	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen	○	n.d.	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Kreatinin im Blut erhöht	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alaninaminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alaninaminotransferase erhöht	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Aspartataminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Aspartataminotransferase erhöht	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	n.d.
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Die Tabelle zeigt p-Werte aus dem Cochran Q-Test für Heterogenität der gepoolten Schätzer für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppenkategorien. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt da die in 4.2.5.5 beschriebenen Kriterien nicht erfüllt waren;

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class

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

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte in der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Morbidität											
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Symptomatik											
Symptome im Armbereich	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Symptome im Brustbereich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	○	○	○	○	n.d.	NB	○	○	○	○	○
Belastung durch Haarausfall	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand											
EQ-5D VAS (7 Punkte)	○	○	○	○	NB	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS (10 Punkte)	○	○	○	○	NB	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Körperbild	○	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○
Zukunftsperspektive	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	○	○
Freude an Sex	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sexuelle Aktivität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○
Datenschnitt: 20.06.2019 Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NB: Nicht berechnet; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; VAS: Visuelle Analogskala											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81-Tabelle 4-84 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.

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Mortalität/Morbidität									
Gesamtüberlebenszeit	0,3710	0,0905	0,9446	0,0411	NB	0,8993	0,6613	0,0643	0,8582
Progressionsfreie Überlebenszeit	0,8423	0,0197	0,9083	0,6969	0,3829	0,4579	0,8429	0,2254	0,4013
Symptomatik									
Appetitlosigkeit	0,6427	0,7984	0,9499	0,3451	NB	0,4739	0,9272	0,9521	0,9186
Diarrhoe	0,2259	0,1301	0,3053	0,1862	NB	0,3565	0,7783	0,0641	0,4060
Dyspnoe	0,3272	0,1130	0,8778	0,8597	0,6899	0,3499	0,9199	0,0782	0,4592
Fatigue	0,5852	0,0751	0,8971	0,0662	0,7373	0,6547	0,0258	0,8601	0,7133
Finanzielle Schwierigkeiten	0,7110	0,3048	0,5758	0,0157	NB	0,4573	0,5364	0,0842	0,0721
Verstopfung	0,0980	0,4977	0,8371	0,2821	NB	0,2833	0,6855	0,5382	0,4493
Schlaflosigkeit	0,9566	0,3726	0,8008	0,4445	NB	0,0463	0,1972	0,2192	0,8468
Übelkeit und Erbrechen	0,1127	0,3570	0,1035	0,1017	NB	0,0848	0,7311	0,4585	0,5337
Schmerz	0,2319	0,2513	0,7852	0,6930	NB	0,8417	0,8951	0,5551	0,3733
mBPI-sf: Schmerz	0,5590	0,6211	0,5924	0,6799	0,1584	0,2012	0,8310	0,8243	0,0966

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus	0,1836	0,0011	0,5870	0,6013	0,9578	0,7511	0,7790	0,4306	0,7157
Kognitive Funktion	0,3796	0,6268	0,7835	0,6667	NB	0,9115	0,2231	0,5323	0,4233
Emotionale Funktion	0,7279	0,3484	0,4390	0,9357	NB	0,6351	0,5812	0,2874	0,5153
Körperliche Funktion	0,1889	0,4453	0,5814	0,3934	0,3226	0,9585	0,7286	0,5224	0,7122
Rollenfunktion	0,7800	0,3447	0,8626	0,6281	0,4055	0,7024	0,7989	0,6331	0,8582
Soziale Funktion	0,1329	0,3339	0,4318	0,2710	NB	0,2255	0,6728	0,7428	0,9728
Unerwünschte Ereignisse									
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,9331	0,9357	0,4943	0,7748	0,0119	0,8888	0,1946	0,7234	0,1037
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	0,5749	0,8947	0,8212	0,9099	NB	0,6635	0,5106	0,7449	0,8876
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	0,9213	0,3885	0,6197	0,5452	0,8074	0,2775	0,8862	0,2166	0,4207
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,3093	0,4143	0,0973	0,5083	NB	0,3059	0,6366	0,6007	0,3353
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,4130	0,7450	0,3055	0,5288	NB	0,4774	NB	0,5659	0,2245
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	0,6545	0,7762	0,1977	0,4809	0,1188	0,1943	0,4005	0,6954	0,4259

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Neutropenie	0,1109	0,9972	0,3686	0,9903	NB	0,9898	0,3168	0,3864	0,5971
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: Neutropenie	0,7908	0,9253	0,1316	0,5148	0,1099	0,2087	0,2283	0,7174	0,3658
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	0,1725	0,0653	0,4004	0,2461	0,3060	0,5376	0,0655	0,1351	0,9453
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	0,6549	NB	0,3850	0,8279	NB	NB	NB	NB	0,7550
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	0,1349	0,0427	0,1978	0,1412	0,2453	0,7810	0,1063	0,1128	0,8218
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,9973	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	0,6712	0,3934	0,6195	0,0246	0,0159	0,4740	0,2936	0,7109	0,7790
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	0,7482	0,4918	0,7580	0,0165	0,0126	0,5608	0,2570	0,7964	0,7925
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,9890	0,9997	0,9900	0,8238	NB	0,9933	0,3584	0,9868	0,9936
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Kreatinin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Kreatinin im Blut erhöht	0,9889	0,9952	0,9900	0,7795	NB	0,9933	0,3753	0,9870	0,9936
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,9933	0,6170	0,0992	0,5299	NB	0,3653	0,6976	0,0853	0,7013
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alaninaminotransferase erhöht	0,9949	NB	0,9943	0,5153	NB	NB	0,6829	0,1547	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alaninaminotransferase erhöht	0,9173	0,7756	0,0869	0,3183	NB	0,3667	0,4614	0,1772	0,6680
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,4896	0,7688	0,1155	0,8512	NB	0,6674	0,6474	0,0843	0,9398
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Aspartataminotransferase erhöht	0,9954	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Aspartataminotransferase erhöht	0,6074	0,8128	0,1620	0,9403	NB	0,5386	0,5905	0,0592	0,6990
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)	NB	0,9145	0,0216	0,2299	NB	0,0909	0,8209	0,0879	0,9937
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	0,9924	0,0482	0,0782	NB	0,1513	0,6738	0,0704	0,9936
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	1,0000	NB	1,0000	1,0000	NB	1,0000	1,0000	NB	1,0000
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)	0,5683	0,5957	0,2706	0,7279	NB	0,8988	0,8302	0,0665	0,7706
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	0,5356	0,7268	0,9922	0,6440	NB	0,9933	0,4531	0,5871	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	0,3492	0,4589	0,3214	0,8575	NB	0,9709	0,8972	0,0276	0,6472
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie		
<p>Die Tabelle zeigt p-Werte aus dem Cochran Q-Test für Heterogenität der gepoolten Schätzer für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppenkategorien. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NB: Nicht berechnet; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class</p>											

Tabelle 4-82 Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Endpunkte	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Morbidität											
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,658	0,043	0,711	0,587	0,129	0,273	0,498	0,497	0,511	0,508	0,688

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Symptomatik											
Symptome im Armbereich	0,033	0,015	0,540	0,304	0,902	0,353	0,754	0,164	0,507	0,365	0,997
Symptome im Brustbereich	0,065	0,067	0,081	0,407	NB	0,078	0,064	NB	NB	0,658	0,114
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,697	0,316	0,873	0,987	NB	0,440	0,511	0,621	0,749	0,918	0,771
Belastung durch Haarausfall	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	0,9145	0,2987	0,2312	0,3738	0,2284	0,2566	0,4674	0,9682	0,3336	0,0893	0,0286
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	0,1140	0,8163	0,5952	0,0236	0,7314	0,9792	0,8048	0,3766	0,4163	0,0188	0,3816
Gesundheitszustand											
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,357	<0,001	0,792	0,570	NB	0,091	0,850	0,988	0,571	0,241	0,108
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,387	0,003	0,781	0,686	NB	0,097	0,670	0,993	0,385	0,245	0,179

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Körperbild	0,839	0,116	0,065	0,262	NB	0,658	0,194	0,893	0,514	0,760	0,375
Zukunftsperspektive	0,203	0,398	NB	0,946	NB	0,545	0,694	0,700	0,880	0,517	0,442
Freude an Sex	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität	0,881	0,316	NB	0,909	NB	NB	0,980	0,080	NB	0,653	0,841
Datenschnitt: 20.06.2019 Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NB: Nicht berechnet; VAS: Visuelle Analogskala											

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

Tabelle 4-83: Ergebnis des Heterogenitätstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Mortalität/Morbidität								
Gesamtüberlebenszeit	0,2929	NB	0,0217	0,6376	0,1033	0,9195	0,3428	0,3487
Progressionsfreie Überlebenszeit	0,8353	0,9715	0,1586	0,1351	0,0890	0,7123	0,1588	0,7844
Symptomatik								
Appetitlosigkeit	0,9329	0,8473	0,0900	0,0343	0,6296	0,0363	0,3238	0,4931
Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Dyspnoe	0,0788	0,5520	0,3143	0,5791	0,1612	NB	0,3156	0,1566
Fatigue	0,8772	0,5268	0,8826	0,1593	0,6217	0,4863	0,4557	0,8626
Finanzielle Schwierigkeiten	0,2531	0,8613	0,4428	0,4836	0,9133	NB	0,7579	0,1578
Verstopfung	NB	0,6598	0,1569	0,0106	0,4280	0,6912	0,9234	NB
Schlaflosigkeit	0,0515	0,5811	0,9298	0,4084	0,9066	0,0041	NB	0,6566
Übelkeit und Erbrechen	0,2019	0,3343	0,0924	0,9960	0,9116	0,9257	0,2939	0,8713
Schmerz	0,8946	0,5587	0,8905	0,8603	0,7405	0,4641	0,7279	0,6430
mBPI-sf: Schmerz	0,0484	0,9874	0,8783	0,1427	0,1532	0,2054	0,9584	0,4675
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Globaler Gesundheitsstatus	0,5946	0,4834	0,4414	0,9422	0,1002	0,6103	0,0668	0,8851
Kognitive Funktion	0,0649	0,2894	0,4066	0,4651	0,8017	0,5648	0,4354	0,4006
Emotionale Funktion	0,1474	0,7138	0,4397	0,6646	0,1941	0,8954	0,0946	0,3983
Körperliche Funktion	0,5833	0,5370	0,7155	0,4987	0,3695	0,8343	0,8978	0,3408
Rollenfunktion	0,6099	0,8778	0,8306	0,8054	0,6766	0,6009	0,3537	0,6074
Soziale Funktion	0,4346	0,6810	0,8909	0,5914	0,3917	0,9286	0,8048	0,6629
Unerwünschte Ereignisse								
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,1038	0,5781	0,8033	0,4964	0,5631	0,2070	0,4160	0,6806
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	0,4942	0,4857	0,7394	0,4561	0,4439	NB	0,4639	0,0661
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	0,8503	0,3310	0,3386	0,4832	0,9911	0,8848	0,8401	0,3748
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,8047	NB	0,9927	0,9913	0,9933	NB	NB	0,9475
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,7883	NB	0,9945	0,9925	0,9947	NB	NB	0,6736
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	0,2943	0,5765	0,9887	0,9556	0,9950	0,9944	0,0789	0,6627
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Neutropenie	0,9905	NB	0,9914	0,9911	0,9941	0,9968	0,9961	0,9894
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Neutropenie	0,9891	0,7663	0,9902	0,7397	0,9934	0,9949	0,0512	0,9897
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	0,3864	0,4768	0,5710	0,8992	0,5445	0,6240	0,1960	0,1867
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	NB	NB	0,2523	0,4322	0,5286	NB	NB	0,9929
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	0,3997	0,4471	0,5033	0,8998	0,4173	0,4989	0,1990	0,3102
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen	0,8577	NB	0,9375	NB	0,7244	NB	NB	0,9928
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	0,4576	0,0084	0,2191	0,5743	0,2806	<0,0001	0,2924	0,9597
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	0,4186	0,0068	0,1975	0,6110	0,2542	<0,0001	0,3327	0,9134
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,9927	0,9999	0,9930	0,9905	0,9939	NB	0,9956	0,9906
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Kreatinin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Kreatinin im Blut erhöht	0,9927	0,9999	0,9930	0,9905	0,9939	NB	0,9956	0,9906
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,2211	0,3153	0,0744	0,9292	0,2291	0,9956	NB	0,9941

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Alaninaminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Alaninaminotransferase erhöht	0,1905	0,3571	0,0927	0,8310	0,2569	0,9956	NB	0,8972
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alaninaminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad)	0,2154	0,3362	0,1164	0,6707	0,5307	0,9975	NB	0,9085
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Aspartataminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Aspartataminotransferase erhöht	0,1163	0,4374	0,1504	0,6338	0,5793	0,9975	NB	0,9472
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartataminotransferase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe							
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad)	0,0468	0,1893	0,0558	0,3487	0,1963	0,9964	0,6872	0,9559
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	NB	NB	NB	NB	0,6961	NB	0,9981	NB
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	0,0447	0,2118	0,0606	0,3108	0,2342	0,9964	0,7202	0,9317
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Die Tabelle zeigt p-Werte aus dem Cochran Q-Test für Heterogenität der gepoolten Schätzer für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppenkategorien. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.
 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NB: Nicht berechnet; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class

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

Tabelle 4-84 Ergebnis des Heterogenitätstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Morbidität											
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,204	0,944	0,409	0,029	NB	0,324	0,068	0,598	0,048	0,778	0,840
Symptomatik											
Symptome im Armbereich	0,337	0,801	0,785	0,835	NB	0,194	0,465	0,131	0,199	0,095	0,031
Symptome im Brustbereich	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,476	0,955	0,626	0,721	NB	NB	0,589	0,613	0,072	0,147	0,494
Belastung durch Haarausfall	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	0,0623	0,9718	0,8541	0,2001	NB	0,3855	0,3221	0,2806	0,9511	0,6182	0,5293
mBPI-sf: Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung)	0,5091	0,7937	0,7665	0,7602	NB	0,5412	0,7276	0,9476	0,8756	0,6870	0,1720
Gesundheitszustand											
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,551	0,658	0,996	0,602	NB	0,085	0,393	0,633	0,069	0,815	0,046
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,593	0,703	1,000	0,655	NB	0,059	0,374	0,620	0,084	0,734	0,054

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Körperbild	0,502	0,095	0,942	0,565	NB	0,098	0,271	NB	NB	0,943	0,599
Zukunftsperspektive	0,380	0,661	NB	0,894	NB	NB	0,311	NB	0,668	0,807	0,459
Freude an Sex	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,434
Datenschnitt: 20.06.2019 Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NB: Nicht berechnet; VAS: Visuelle Analogskala											

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.

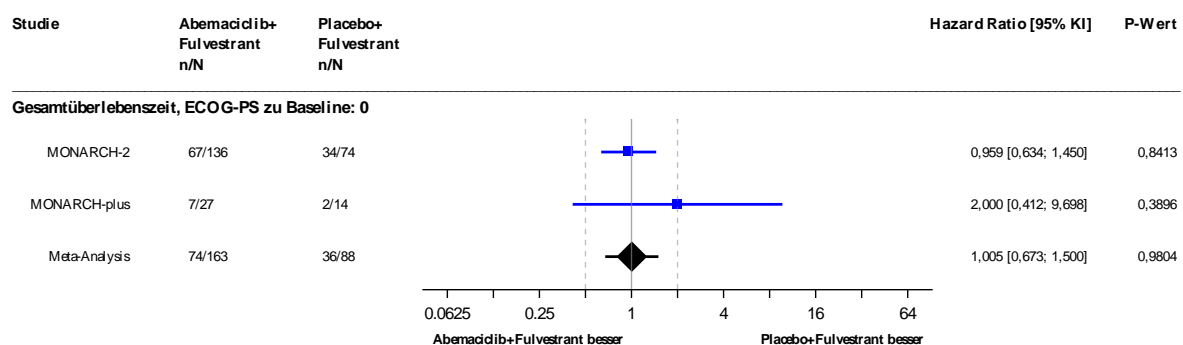
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

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.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Gesamtüberleben – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Gesamtüberleben und das Merkmal ECOG-PS signifikant (p=0,0411).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,7797, P-Wert=0,3772, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

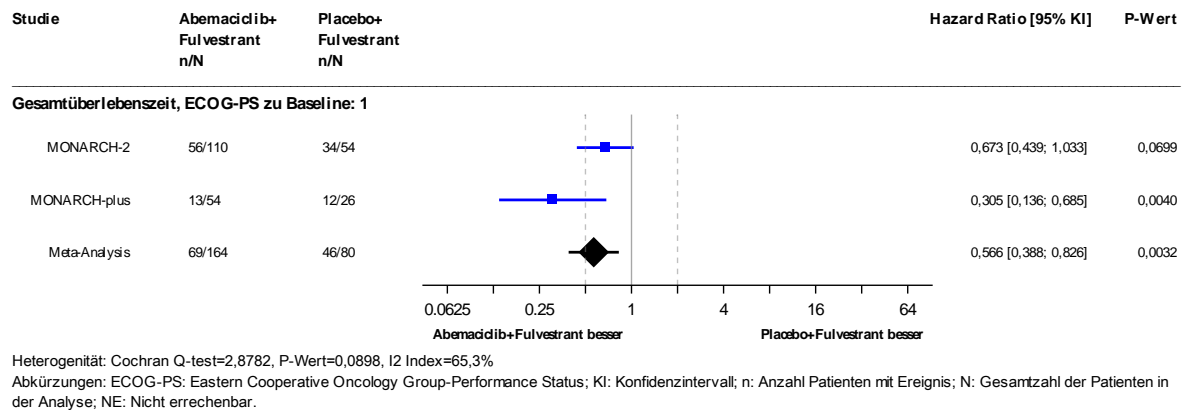


Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR entsprechen dem Effekt in der Gesamtpopulation oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Gesamtüberleben – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe Art der Erkrankung signifikant (p=0,0217).

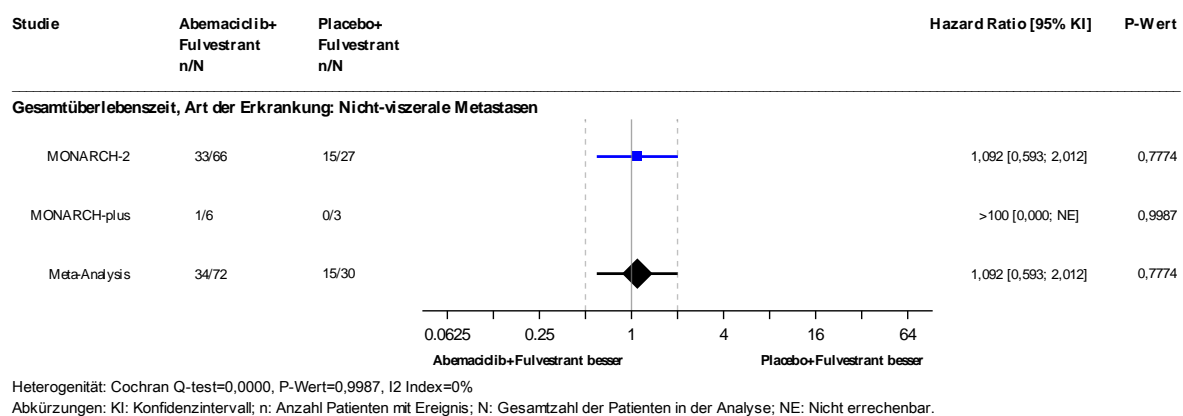
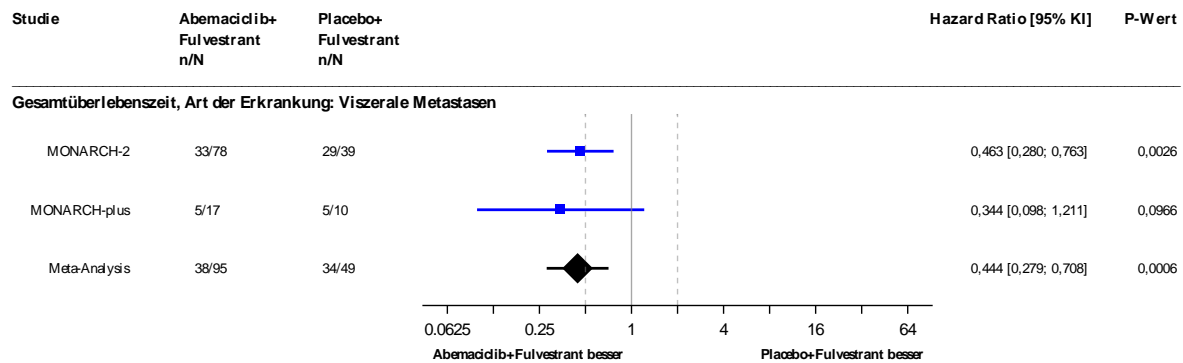


Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1833, P-Wert=0,6686, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR entsprechen dem Effekt in der Gesamtpopulation oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Progressionsfreies Überleben – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe signifikant (p=0,0197).

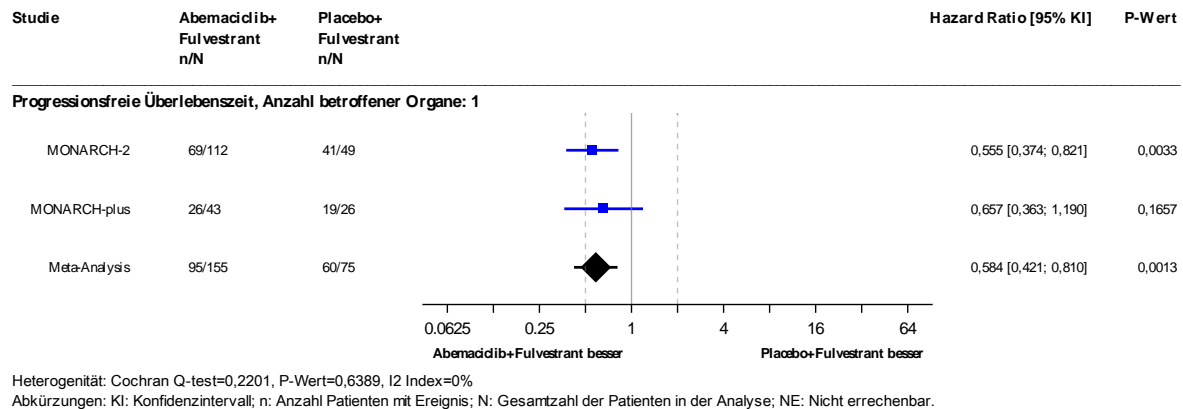


Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

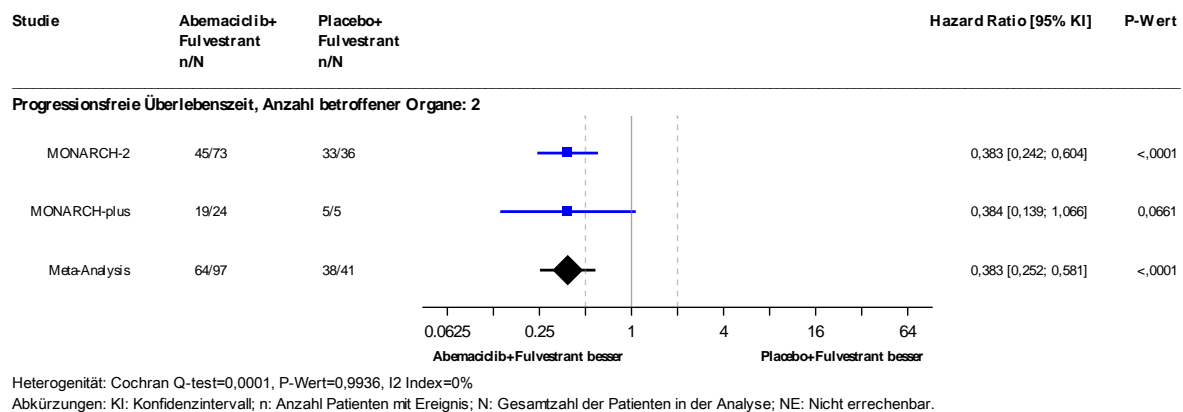


Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

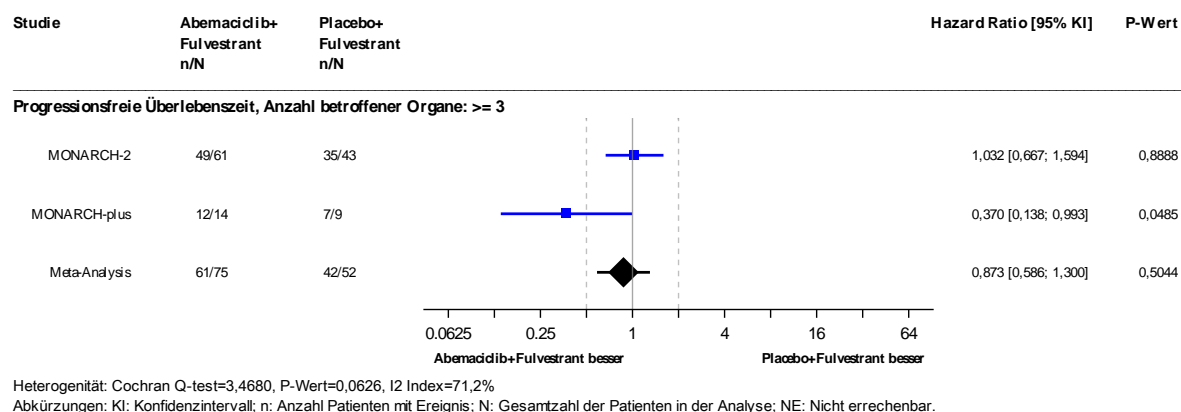


Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR entsprechen dem Effekt in der Gesamtpopulation oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Progressionsfreies Überleben – Teilpopulation B1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben gab es in Population B1 keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe signifikant ($p=0,043$).

Tabelle 4-85 Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Anzahl betroffener Organe	1	60/112 (53,6)	29,49 [22,55;54,35]	31/49 (63,3)	26,50 [16,90;36,39]	0,755 [0,489;1,165], 0,222
	2	42/73 (57,5)	31,66 [17,29;50,89]	29/36 (80,6)	12,66 [6,05;22,13]	0,481 [0,299;0,773], 0,003
	3 und mehr	46/61 (75,4)	14,66 [12,89;20,88]	32/43 (74,4)	23,93 [12,92;37,25]	1,112 [0,708;1,747], 0,674
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse						

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in den Subgruppen Sensitivität gegenüber endokriner Therapie und ECOG-PS zu Baseline signifikant (p=0,048 bzw. p=0,029).

Tabelle 4-86 Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

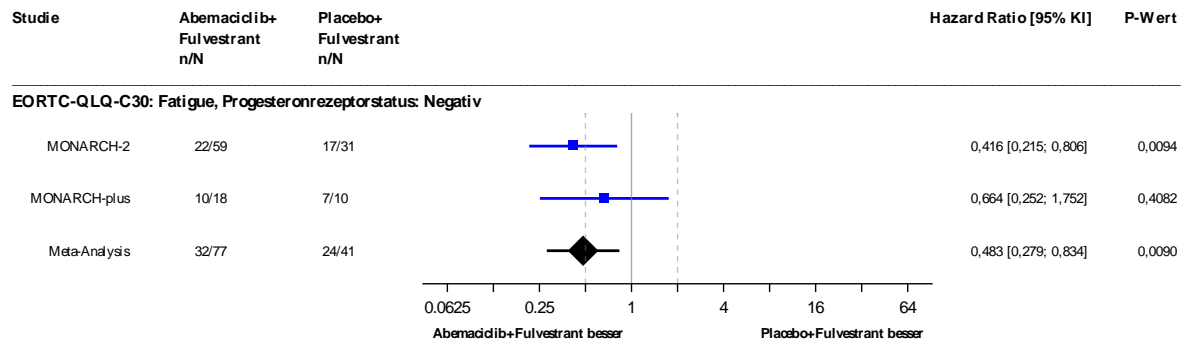
Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Primäre Resistenz	19/27 (70,4)	14,30 [7,00;22,65]	8/10 (80,0)	20,25 [1,87;46,62]	1,056 [0,462;2,416], 0,902
	Sekundäre Resistenz	70/117 (59,8)	22,16 [18,28;39,98]	50/56 (89,3)	9,70 [6,67;15,42]	0,423 [0,293;0,610], <0,001
ECOG-PS zu Baseline	1	39/58 (67,2)	18,74 [14,30;22,65]	23/30 (76,7)	18,15 [5,23;26,79]	0,741 [0,443;1,242], 0,296
	0	47/83 (56,6)	25,32 [17,72;52,31]	35/36 (97,2)	8,91 [7,30;14,33]	0,348 [0,223;0,542], <0,001
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse						

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik – Subgruppenanalysen

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen – Teilpopulation A1

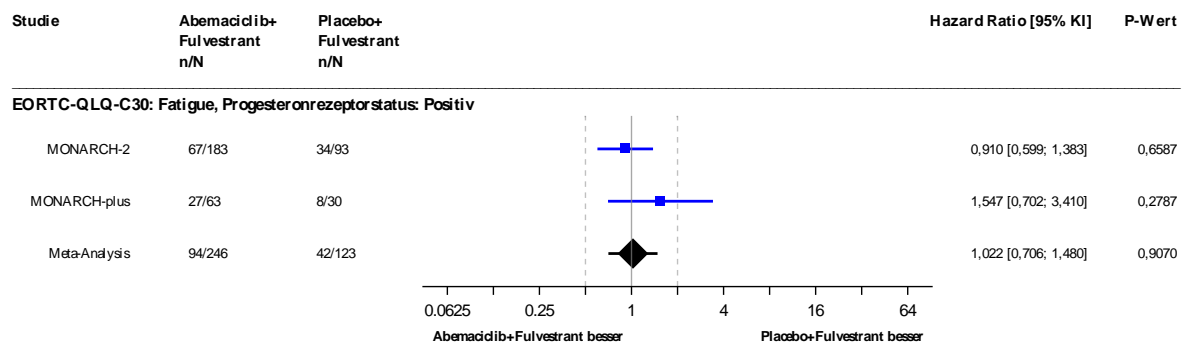
Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Fatigue in der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus signifikant (p=0,0258).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,6103, P-Wert=0,4347, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



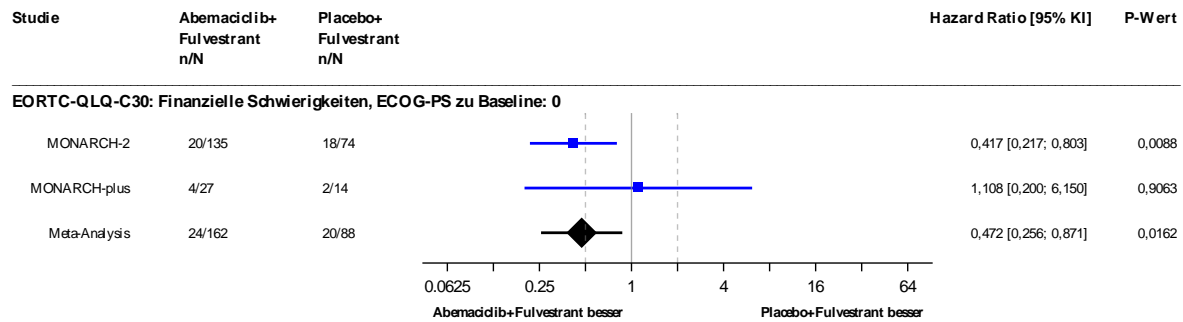
Heterogenität: Cochran Q-test=1,3547, P-Wert=0,2445, I2 Index=26,2%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

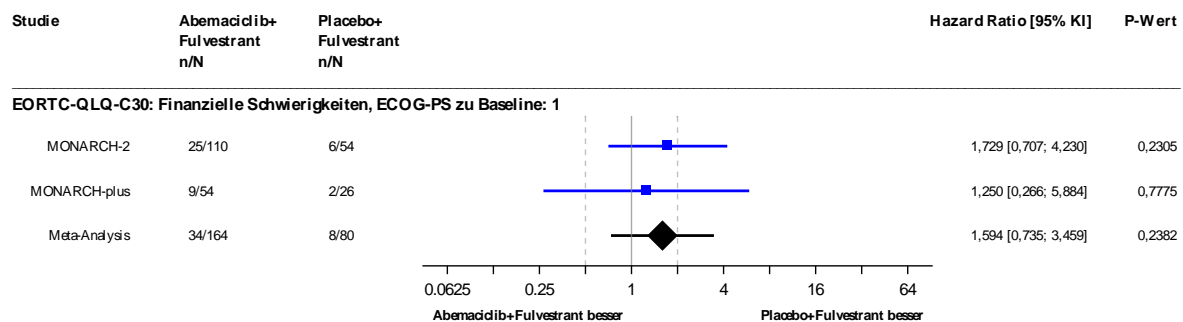
Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten in der Subgruppe ECOG-PS zu Baseline signifikant ($p=0,0157$).



Heterogenität: Cochran Q-test=1,0911, P-Wert=0,2962, I2 Index=8,4%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



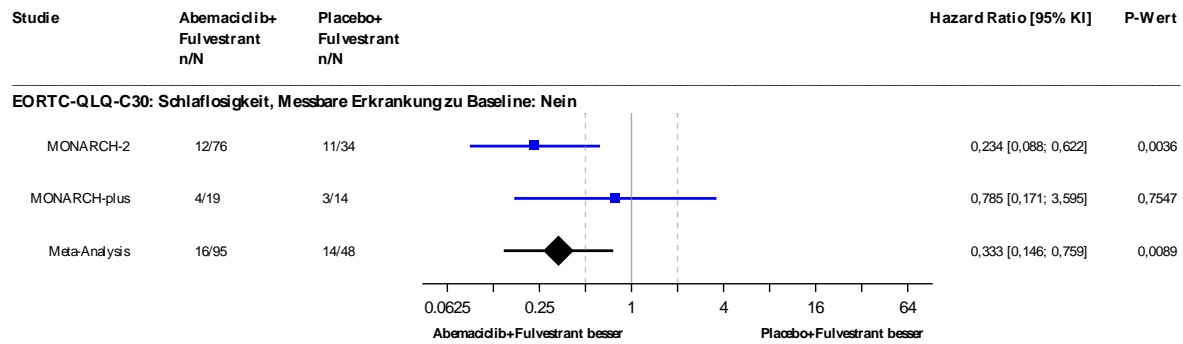
Heterogenität: Cochran Q-test=0,1261, P-Wert=0,7225, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmofifikation ausgegangen.

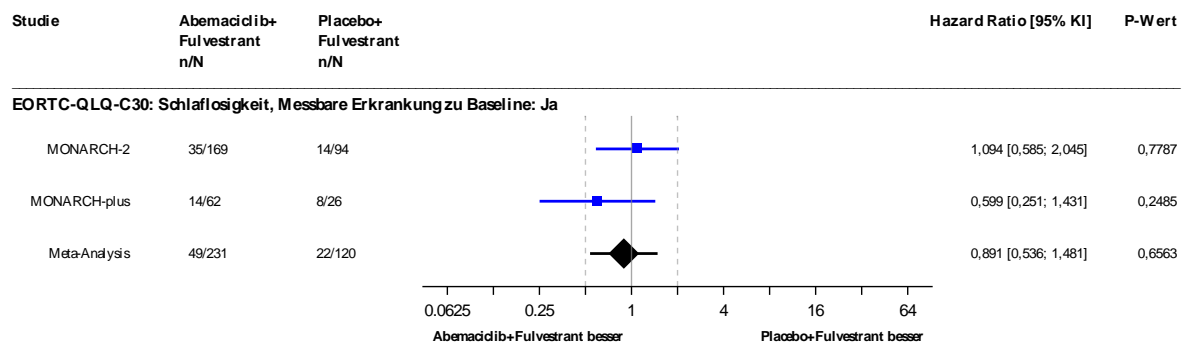
Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Schlaflosigkeit in der Subgruppe messbare Erkrankung zu Baseline signifikant ($p=0,0463$).



Heterogenität: Cochran Q-test=1,7217, P-Wert=0,1895, I2 Index=41,9%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)
 Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline: Nein
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=1,2125, P-Wert=0,2708, I2 Index=17,5%

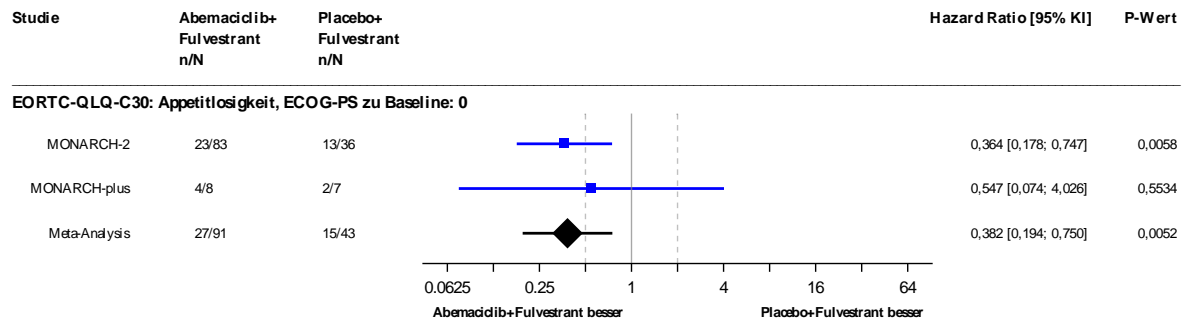
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)
 Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline: Ja
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Appetitlosigkeit in den Subgruppen ECOG-PS zu Baseline sowie Progesteronrezeptorstatus signifikant (p=0,0343 bzw. p=0,0363).

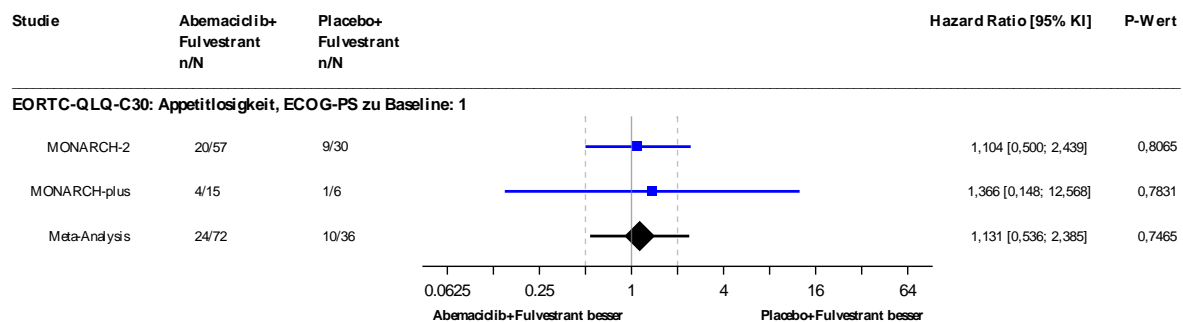


Heterogenität: Cochran Q-test=0,1409, P-Wert=0,7074, I2 Index=0%
 Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥10 Punkte)

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

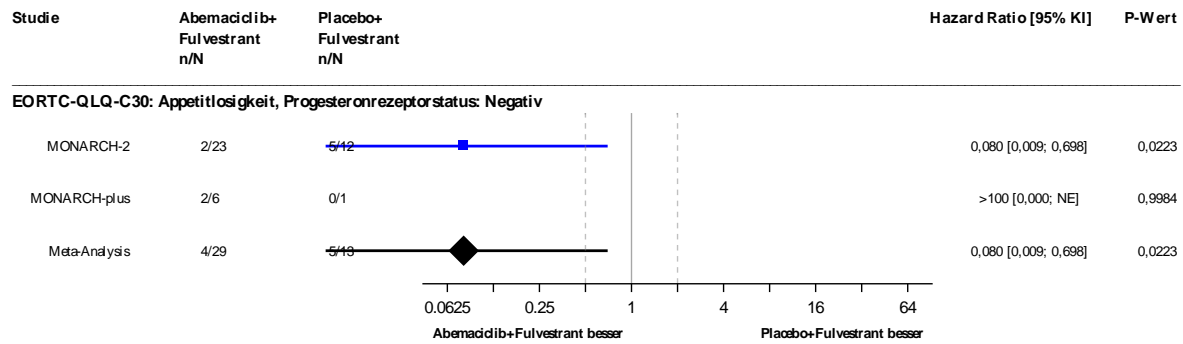


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0313, P-Wert=0,8596, I2 Index=0%
 Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥10 Punkte)

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1

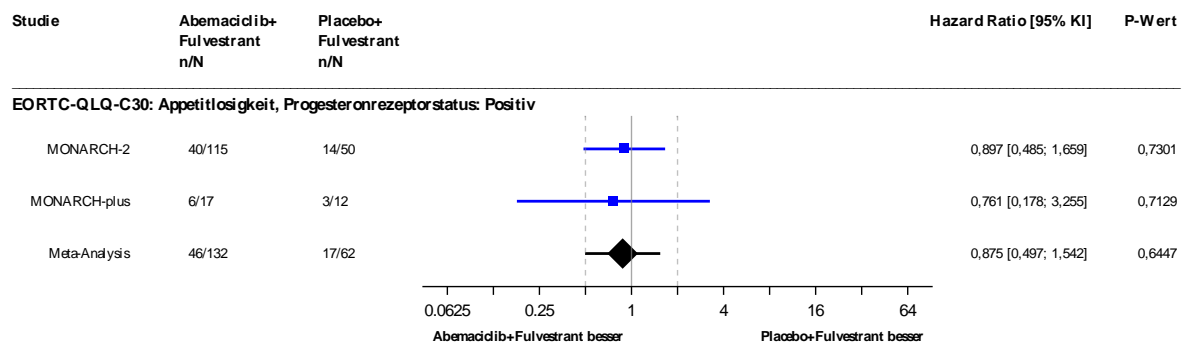
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9982, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)



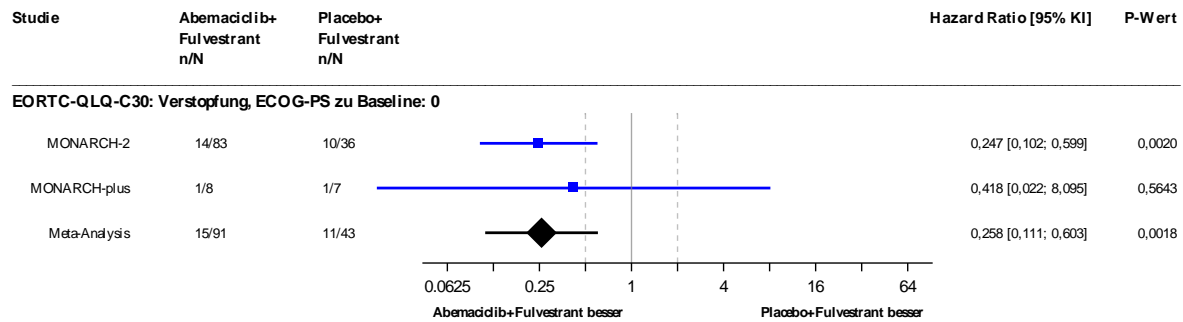
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0418, P-Wert=0,8380, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – ITT Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

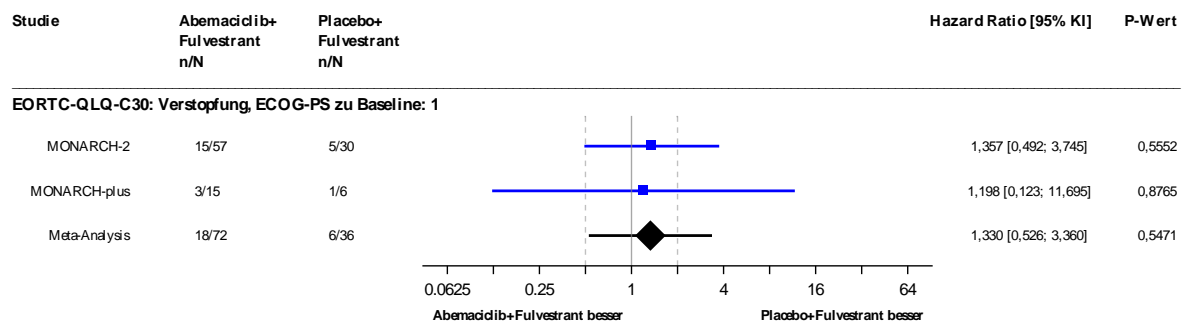
Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Verstopfung in der Subgruppen ECOG-PS zu Baseline signifikant ($p=0,0106$).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1111, P-Wert=0,7389, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)



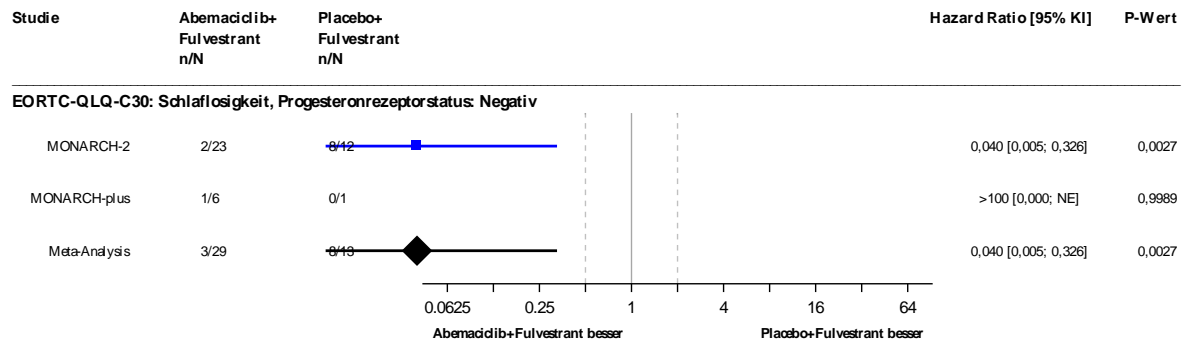
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0096, P-Wert=0,9218, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

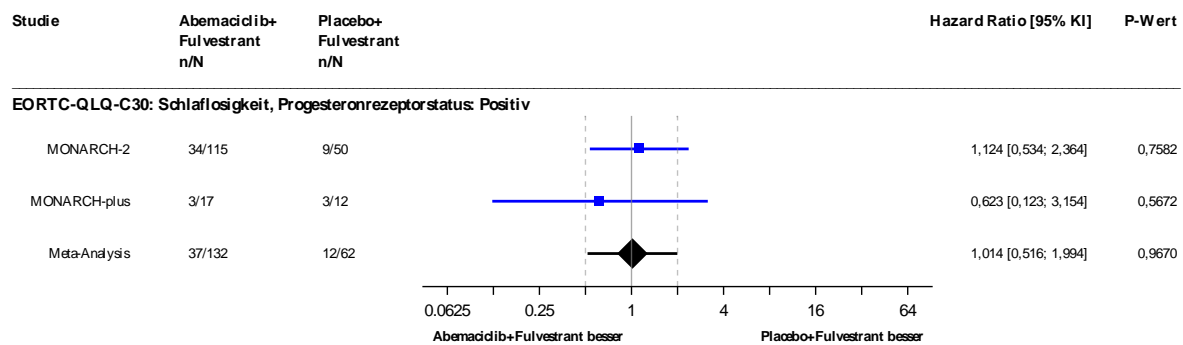
Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Schlaflosigkeit in der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus signifikant ($p=0,0041$).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9987, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)
 Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,4204, P-Wert=0,5167, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)
 Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
 (Zweitlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-BR23 Symptomskalen – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Symptome im Armbereich in den Subgruppen Anzahl betroffener Organe sowie Alter signifikant ($p=0,015$ bzw. $p=0,033$).

Tabelle 4-87 Interagierende Subgruppen für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Symptome im Armbereich						
Anzahl betroffener Organe	1	24/112 (21,4)	51,52 [41,72;NE]	23/49 (46,9)	19,43 [7,63;38,86]	0,300 [0,167;0,537], <0,001
	2	19/73 (26,0)	NE [20,05;NE]	13/36 (36,1)	46,09 [8,88;48,46]	0,404 [0,198;0,824], 0,044
	3 und mehr	22/60 (36,7)	25,58 [16,80;51,85]	15/43 (34,9)	35,97 [7,43;NE]	1,069 [0,554;2,063], 0,883
Alter	<65 Jahre	32/147 (21,8)	NE [40,14;NE]	31/72 (43,1)	32,48 [11,57;38,86]	0,341 [0,207;0,563], <0,001
	≥65 Jahre	33/98 (33,7)	41,72 [22,19;51,52]	20/56 (35,7)	25,12 [9,40;48,46]	0,765 [0,438;1,338], 0,350
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität						

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-BR23 Symptomskalen – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Symptome im Armbereich in der Subgruppe Vorangegangene antiöstrogene Therapie signifikant ($p=0,031$).

Tabelle 4-88 Interagierende Subgruppen für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Symptome im Armbereich						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	24/69 (34,8)	36,85 [20,12;50,63]	6/38 (15,8)	37,48 [16,57;NE]	1,579 [0,640;3,897], 0,356
	Nein	19/74 (25,7)	35,93 [29,95;NE]	10/28 (35,7)	NE [5,19;NE]	0,429 [0,198;0,931], 0,058
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität						

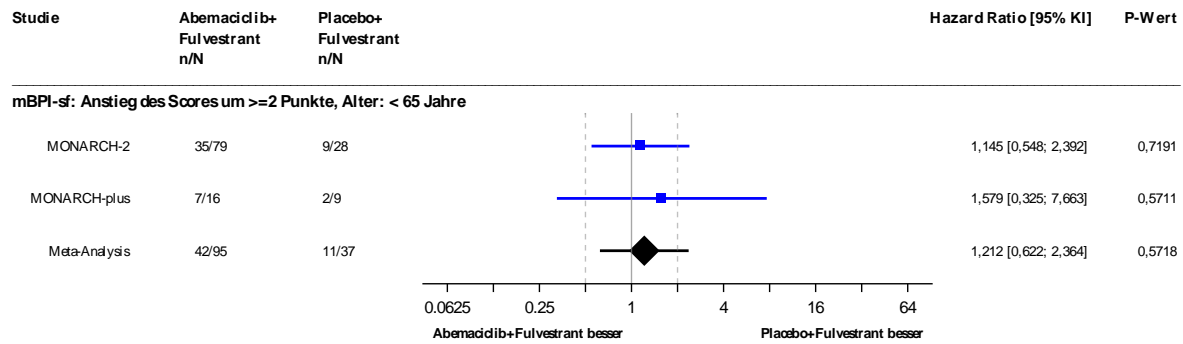
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

mBPI-sf Schmerz – Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt mBPI-sf Schmerz nicht signifikant.

mBPI-sf Schmerz – Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt mBPI-sf Schmerz in der Subgruppe Alter signifikant (p=0,0484).



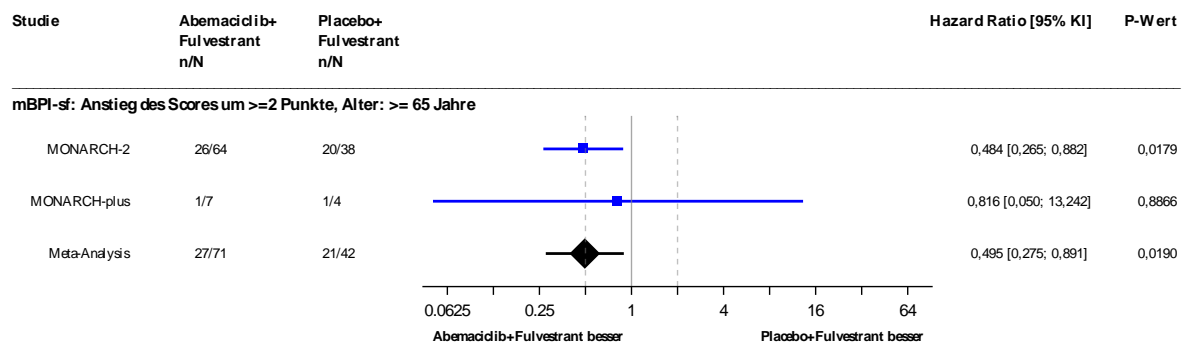
Heterogenität: Cochran Q-test=0,1305, P-Wert=0,7179, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“

Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1296, P-Wert=0,7188, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar.

Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“

Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind – analog zum Effekt in der Gesamtpopulation – nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

mBPI-sf Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung und Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des

Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) – Teilpopulation A1 (MONARCH-2)

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung in den Subgruppen ECOG-PS zu Baseline sowie Startdosis signifikant ($p=0,0236$ bzw. $p=0,0188$). Für den Endpunkt Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung war der p-Wert des Interaktionsterms in der Subgruppe Vorangegangene antiöstrogene Therapie signifikant ($p=0,0286$).

Tabelle 4-89 Interagierende Subgruppen für die Symptomskala mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung						
ECOG-PS zu Baseline	0	27/135 (20,0)	NE [NE;NE]	19/74 (25,7)	NE [19,63;NE]	0,62 [0,34;1,11] 0,1057
	1	19/110 (17,3)	NE [NE;NE]	3/54 (5,6)	NE [NE;NE]	2,92 [0,86;9,91] 0,0718
Startdosis	150 mg	27/169 (16,0)	NE [NE;NE]	18/87 (20,7)	NE [22,49;NE]	0,60 [0,33;1,10] 0,0942
	200 mg	19/76 (25,0)	NE [38,89;NE]	4/41 (9,8)	NE [NE;NE]	2,67 [0,91;7,87] 0,0635
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	59/109 (54,1)	7,43 [3,72;24,95]	22/52 (42,3)	18,41 [9,34;25,12]	1,41 [0,87;2,31] 0,187
	Nein	65/136 (47,8)	12,43 [5,85;16,11]	42/76 (55,3)	3,72 [2,04;11,97]	0,70 [0,48;1,04] 0,092
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

Die Effekte der einzelnen Kategorien sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

mBPI-sf Schmerz (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung und Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für beide Endpunkte nicht signifikant.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 4-90 Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
EQ-5D VAS (7 Punkte)						
Anzahl betroffener Organe	1	25/112 (22,3)	52,44 [38,93;NE]	24/49 (49,0)	20,32 [9,53;40,37]	0,379 [0,215;0,668], <0,001
	2	16/73 (21,9)	NE [47,21;NE]	14/36 (38,9)	21,63 [7,36;NE]	0,305 [0,147;0,632], 0,006
	3 und mehr	25/60 (41,7)	37,55 [12,13;48,36]	10/43 (23,3)	NE [19,76;NE]	1,845 [0,885;3,843], 0,094
EQ-5D VAS (10 Punkte)						
Anzahl betroffener Organe	1	24/112 (21,4)	52,44 [47,70;NE]	23/49 (46,9)	22,68 [9,53;40,37]	0,381 [0,214;0,679], <0,001
	2	16/73 (21,9)	NE [47,21;NE]	13/36 (36,1)	33,27 [8,88;NE]	0,338 [0,161;0,710], 0,014
	3 und mehr	23/60 (38,3)	37,55 [17,06;48,36]	10/43 (23,3)	NE [19,76;NE]	1,687 [0,802;3,546], 0,159

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						
VAS: Visuelle Analogskala						

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Selbiges gilt für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte (p-Wert der Interaktion: p=0,003).

Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte in der Subgruppe Vorangegangene antiöstrogene Therapie signifikant (p=0,046).

Tabelle 4-91 Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Studie MONARCH-2 – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

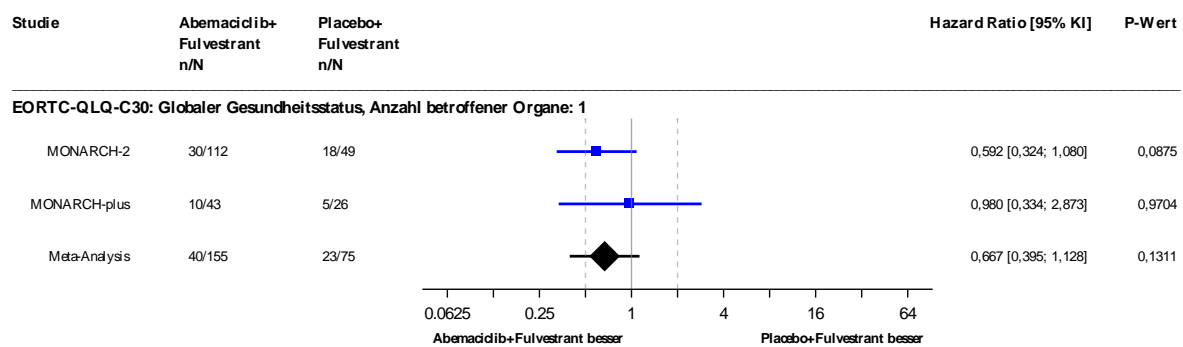
Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
EQ-5D VAS (7 Punkte)						
Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Ja	31/69 (44,9)	31,17 [16,60;42,41]	18/38 (47,4)	14,56 [5,98;34,95]	0,605 [0,336;1,089], 0,096
	Nein	31/74 (41,9)	25,71 [12,89;41,59]	5/28 (17,9)	28,47 [9,27;NE]	1,877 [0,727;4,851], 0,188
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						
VAS: Visuelle Analogskala						

Die Effekte der einzelnen Kategorien sind nicht signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand – Teilpopulation A1

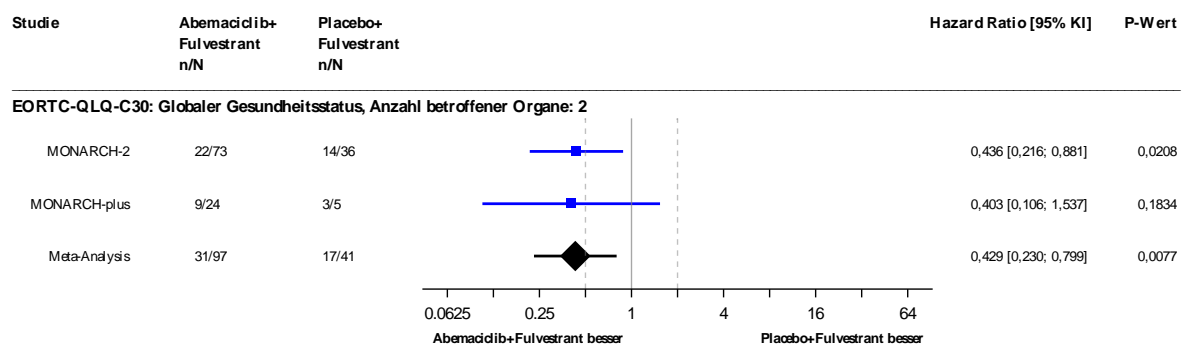
Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe signifikant ($p=0,0011$).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,6431, P-Wert=0,4226, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

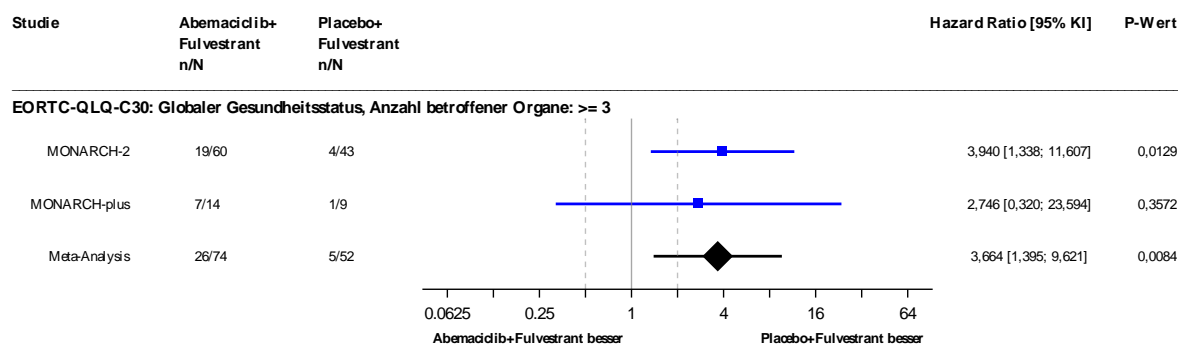
Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0104, P-Wert=0,9189, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0864, P-Wert=0,7688, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität.

Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte)
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Die Effektrichtung in den Subgruppenkategorien 1 und 2 betroffene Organe entspricht der Effektrichtung der Gesamtpopulation, der Effekt in der Subgruppenkategorie ≥ 3 betroffene Organe beruht auf einer kleinen Patienten- und Ereigniszahl. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand – Teilpopulation B1

Für Patientinnen in Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für keinen Endpunkt signifikant.

EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskalen

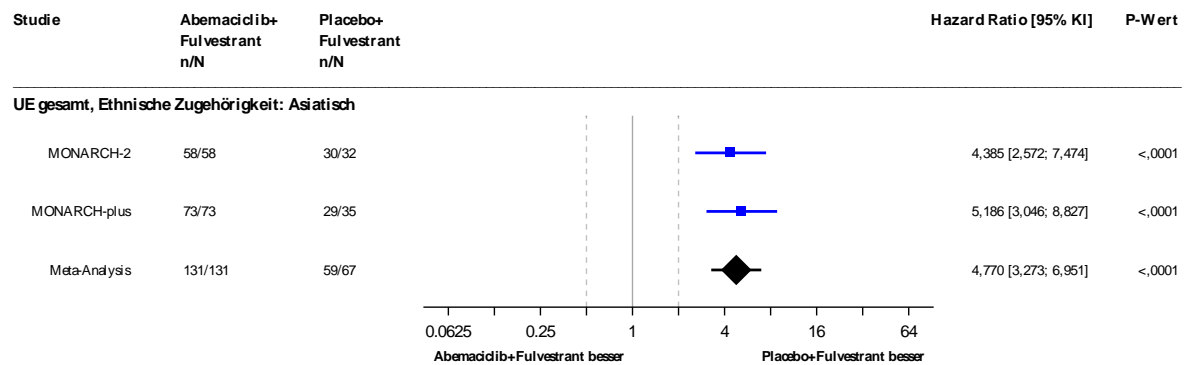
In den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 kam es in der Studie MONARCH-2 zu keiner interagierenden Subgruppe.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Unerwünschte Ereignisse – Teilpopulation A1

Für Patientinnen der Population A1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) in der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit signifikant ($p=0,0119$), für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad < 3 : SOC Infektionen in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe signifikant ($p=0,0427$), für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) in den Subgruppen ECOG-PS zu Baseline sowie Ethnische Zugehörigkeit signifikant ($p=0,0246$ bzw. $p=0,0159$), für den

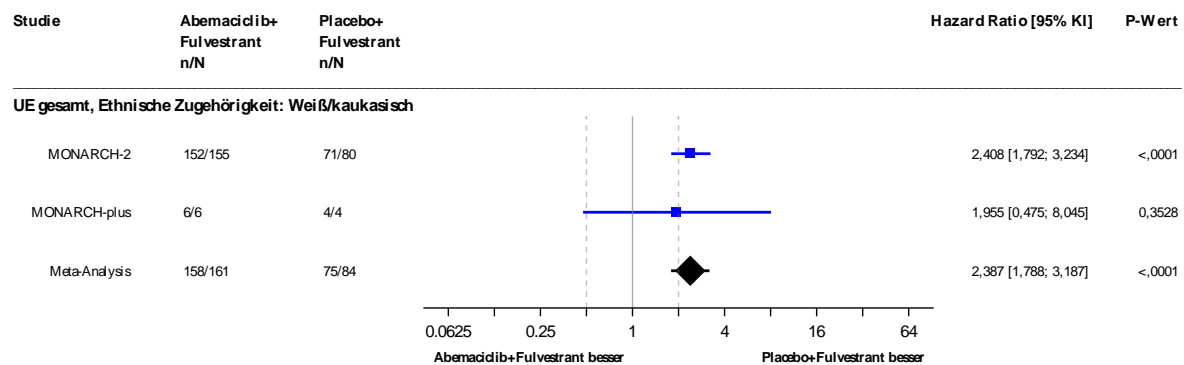
Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe in den Subgruppen ECOG-PS zu Baseline sowie Ethnische Zugehörigkeit signifikant ($p=0,0165$ bzw. $p=0,0126$), sowie für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) in der Subgruppe Art der Erkrankung zu Baseline signifikant ($p=0,0216$).



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1905, P-Wert=0,6625, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 4-113: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1
(Erstlinie)

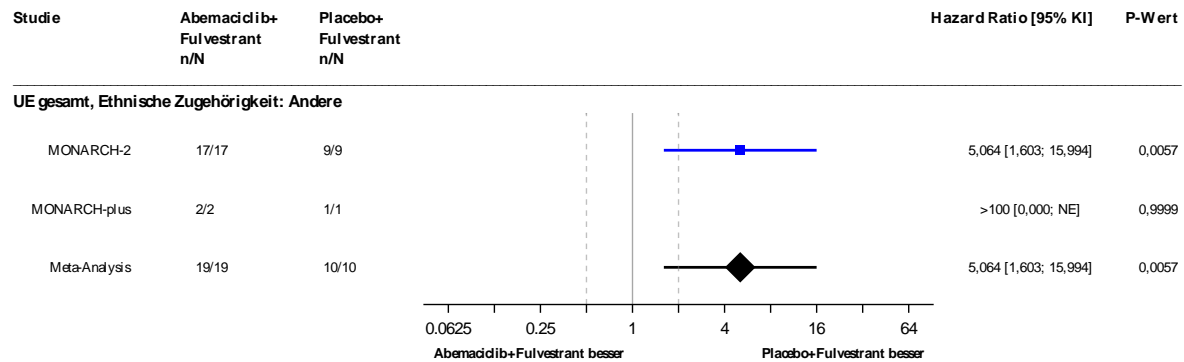


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0797, P-Wert=0,7777, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1
(Erstlinie)

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

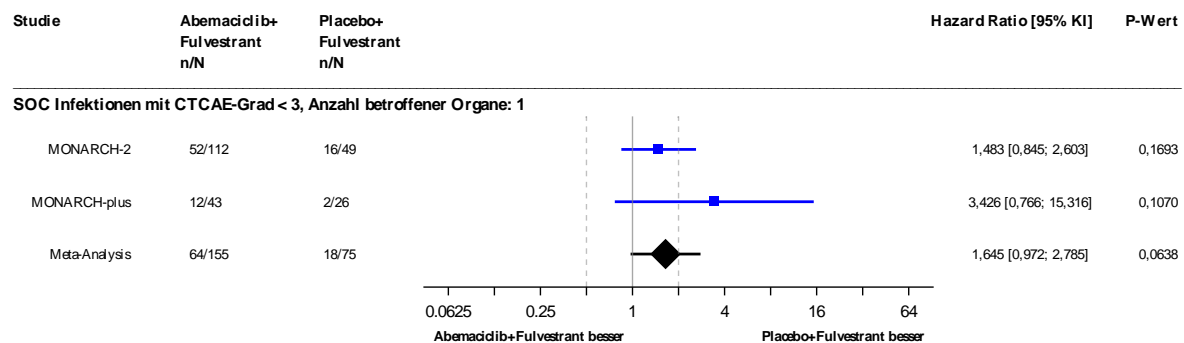


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9999, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 4-115: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1
(Erstlinie)

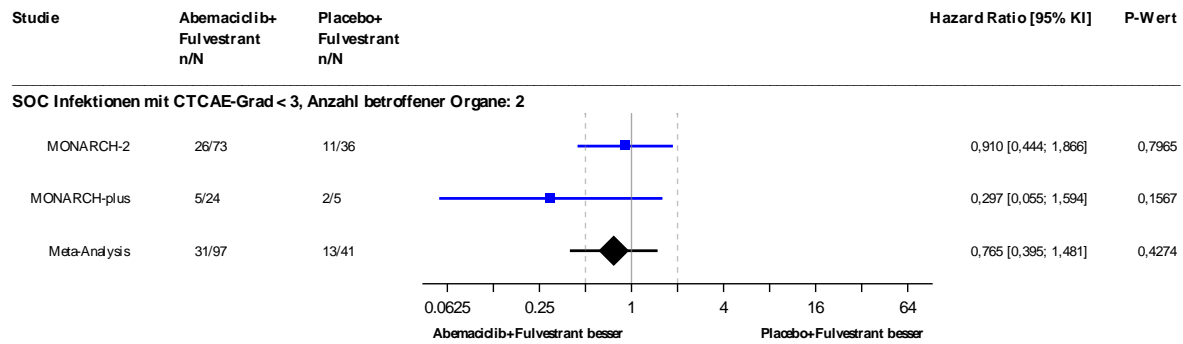
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) ist nicht bewertungsrelevant.



Heterogenität: Cochran Q-test=1,0521, P-Wert=0,3050, I2 Index=4,9%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; SOC: System Organ Class.

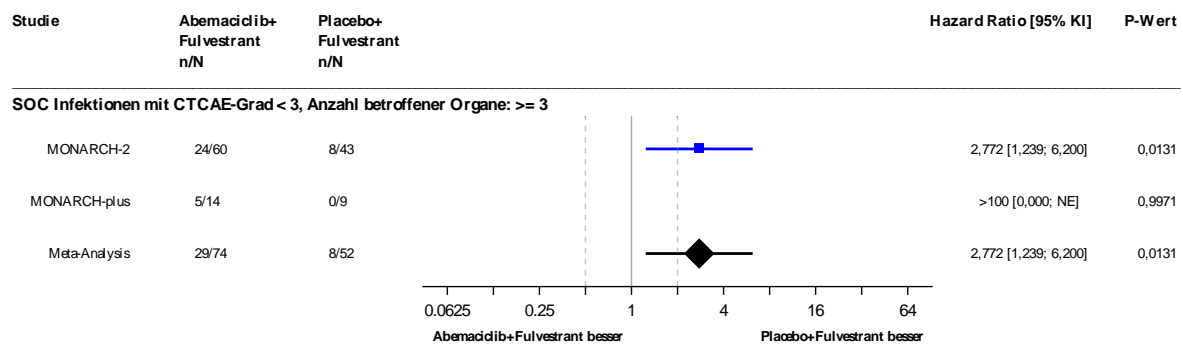
Abbildung 4-116: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1
(Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=1,4428, P-Wert=0,2297, I2 Index=30,7%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-117: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

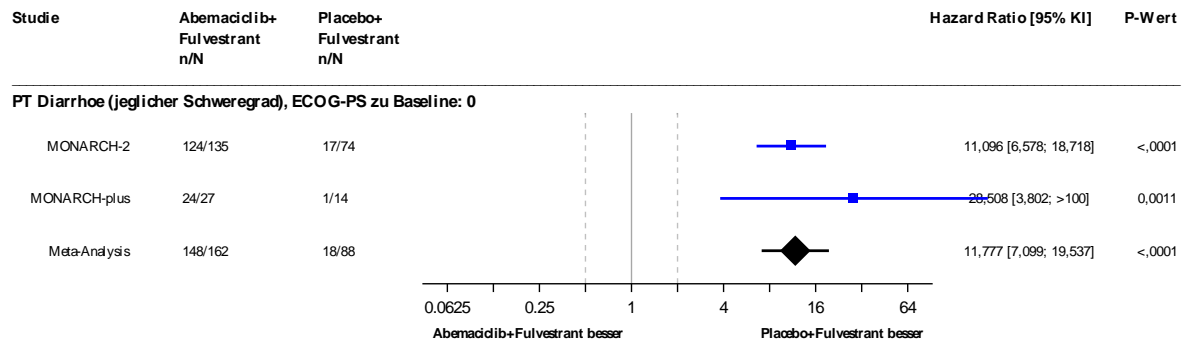


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9973, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-118: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe sind die Effekte für Patientinnen der Population A1 vergleichbar mit dem Effekt in der Gesamtpopulation oder nicht signifikant. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



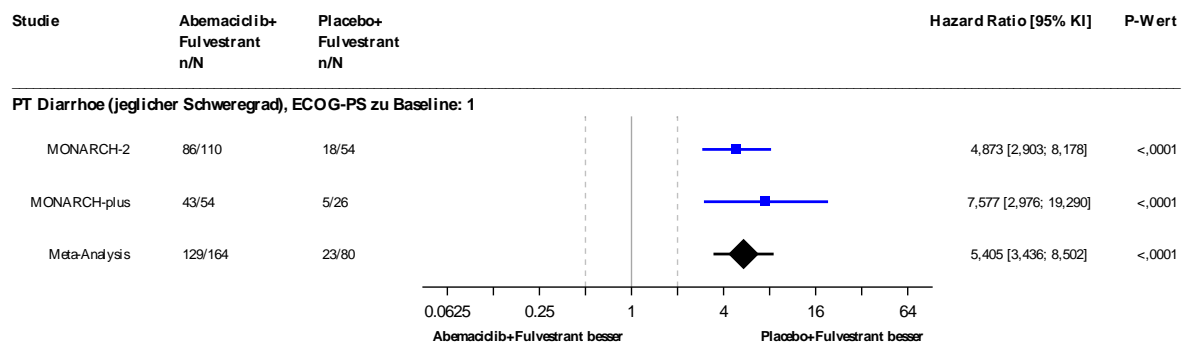
Heterogenität: Cochran Q-test=0,7895, P-Wert=0,3742, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-119: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,6561, P-Wert=0,4179, I2 Index=0%

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

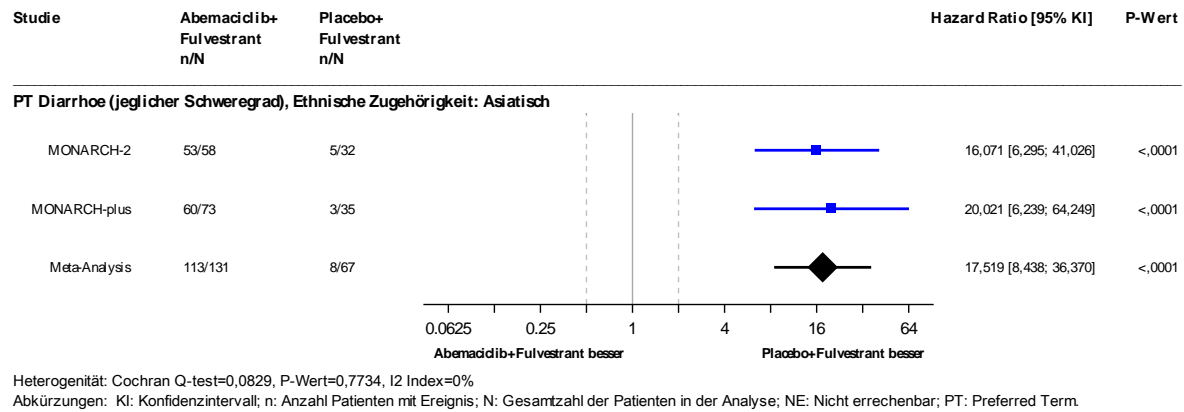


Abbildung 4-121: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

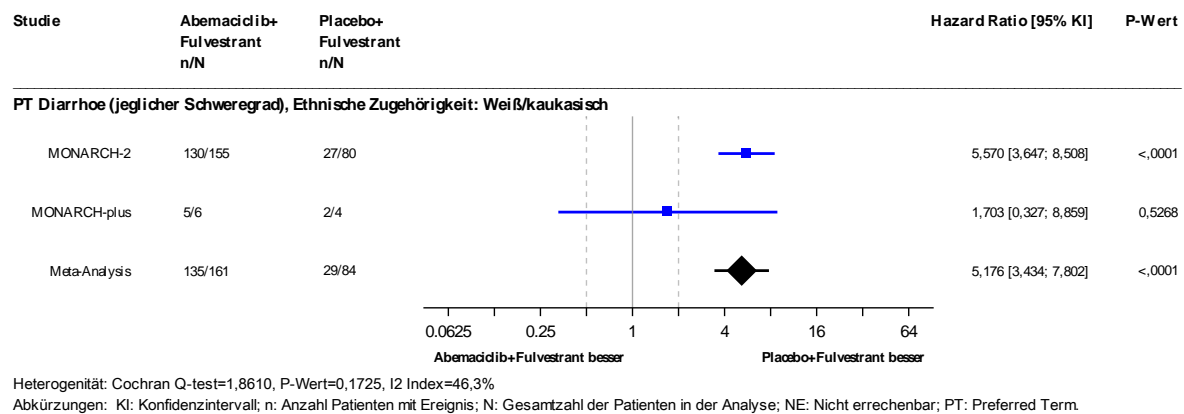


Abbildung 4-122: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

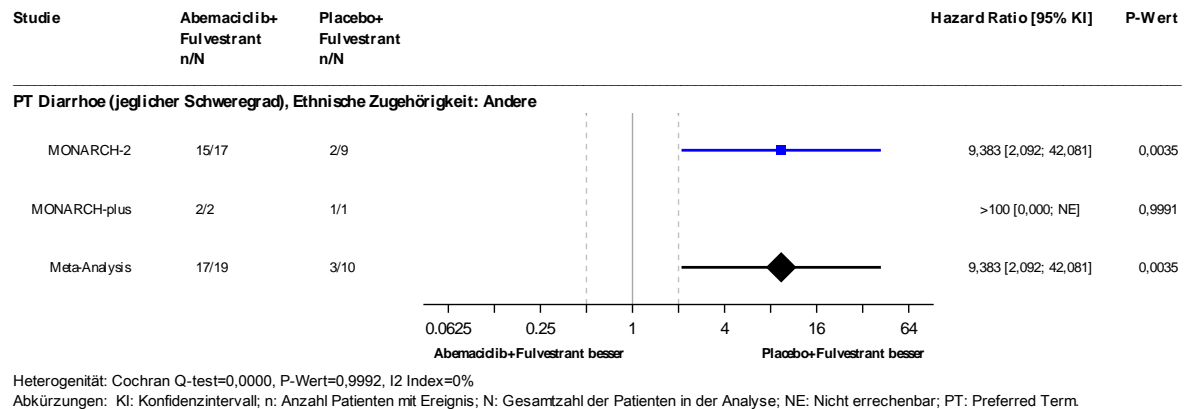


Abbildung 4-123: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) hatten die einzelnen Kategorien der Subgruppen ECOG-PS zu Baseline sowie Ethnische Zugehörigkeit gleichgerichtete Effekte für Patientinnen der Population A1 gemessen anhand des HR mit unterschiedlicher Signifikanz, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

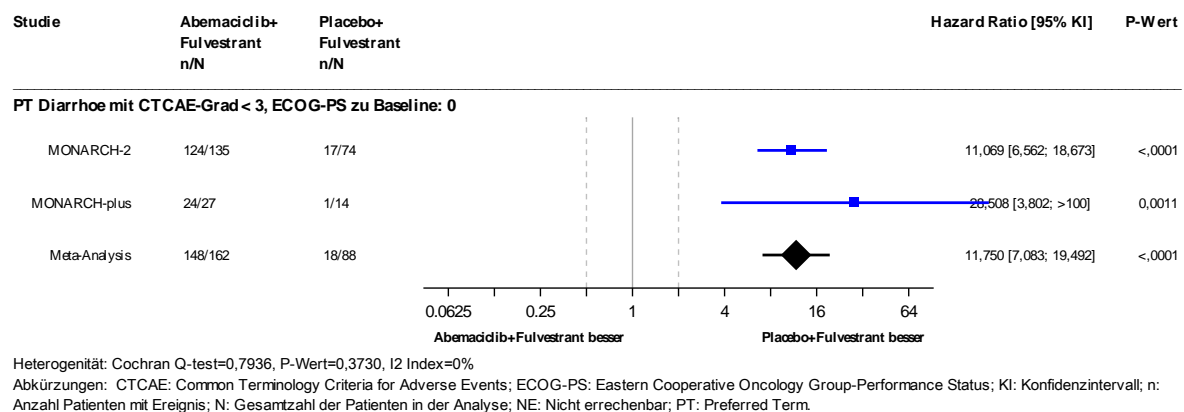
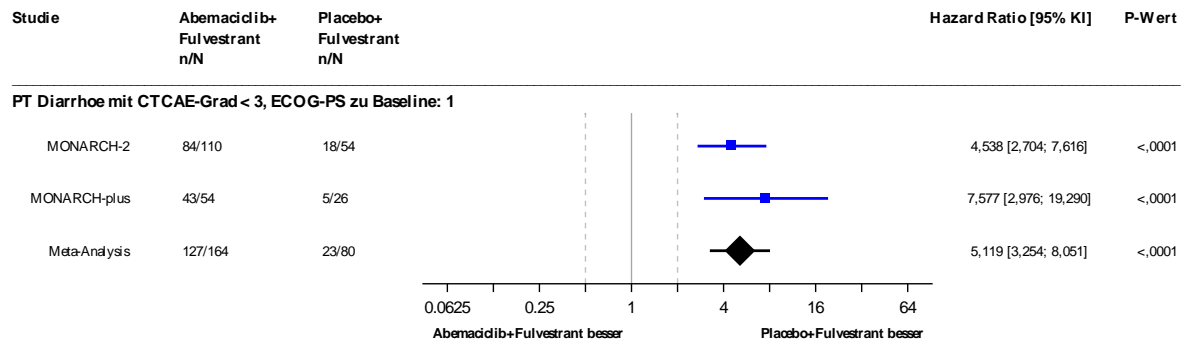


Abbildung 4-124: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 0

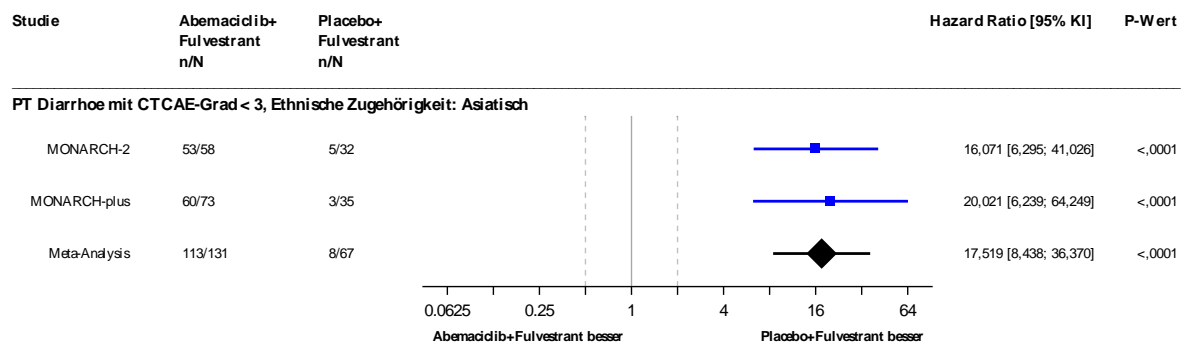
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,8848, P-Wert=0,3469, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

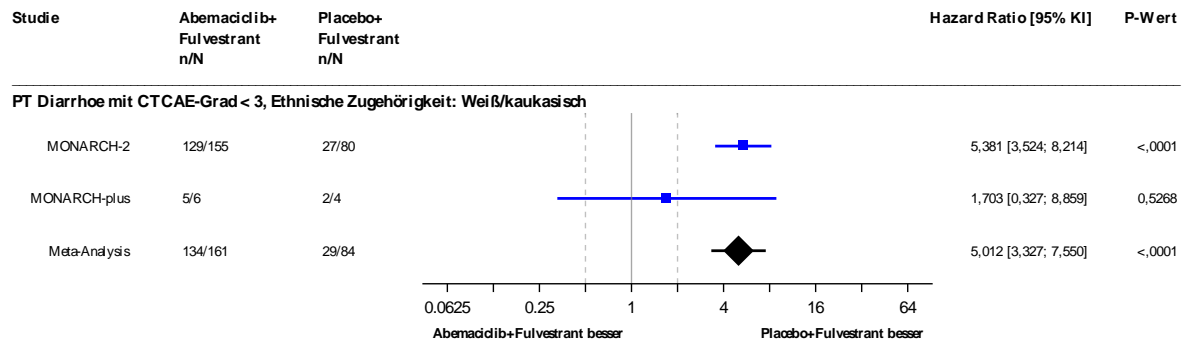
Abbildung 4-125: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline: 1
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0829, P-Wert=0,7734, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

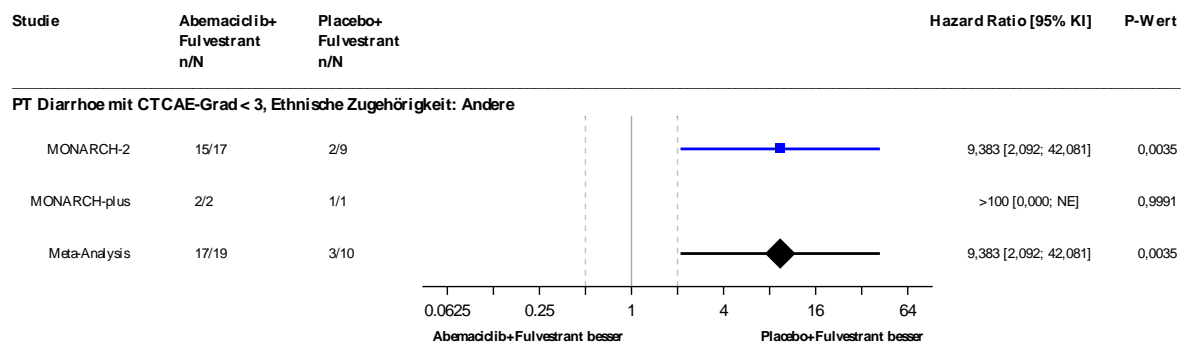
Abbildung 4-126: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=1,7541, P-Wert=0,1854, I2 Index=43,0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-127: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Weiß/kaukasisch
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

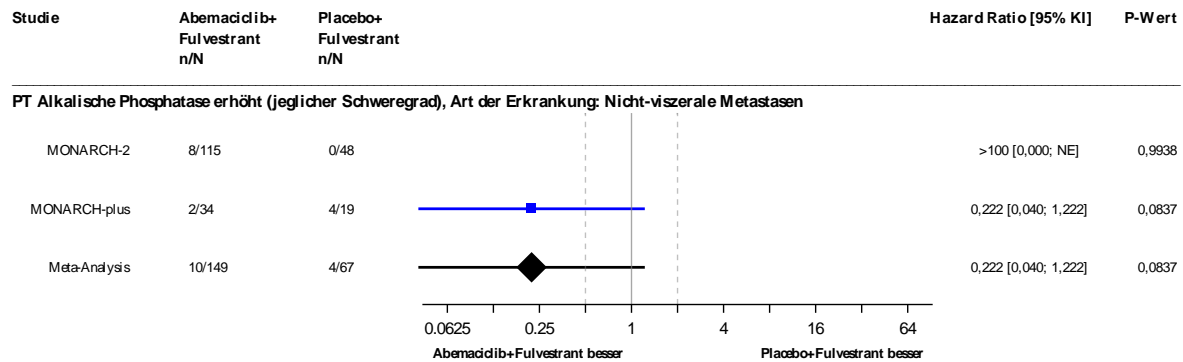


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9992, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Andere
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe“ hatten die einzelnen Kategorien der Subgruppen „ECOG-PS zu Baseline“ sowie „Ethnische Zugehörigkeit“ gleichgerichtete Effekte für Patientinnen der Population A1 gemessen anhand des HR mit unterschiedlicher Signifikanz, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.



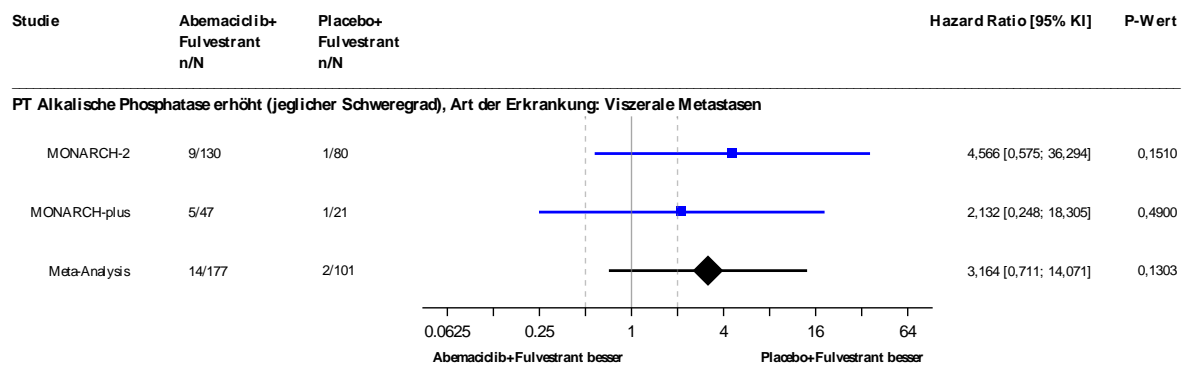
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0001, P-Wert=0,9933, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-129: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



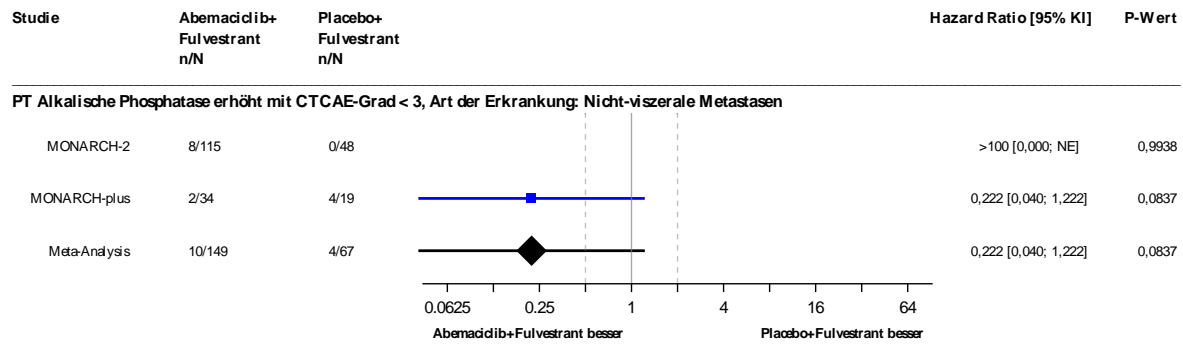
Heterogenität: Cochran Q-test=0,2498, P-Wert=0,6172, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

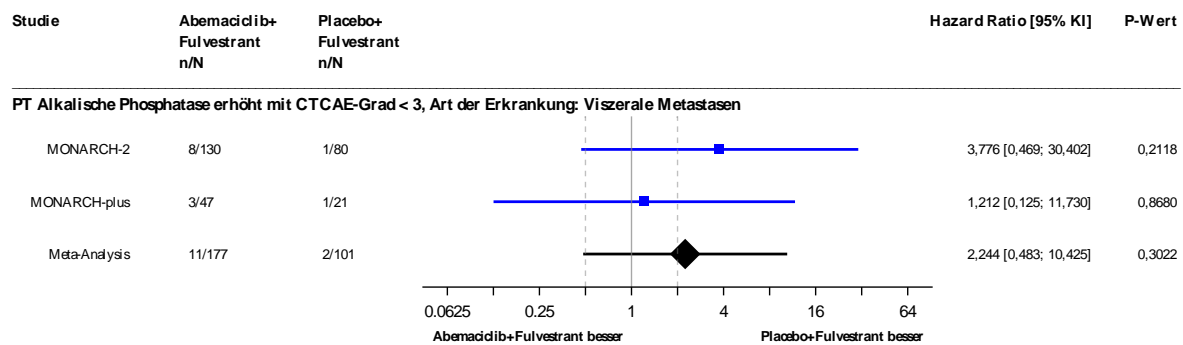


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0001, P-Wert=0,9933, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-131: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Nicht-viszerale Metastasen
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,5220, P-Wert=0,4700, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-132: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung: Viszerale Metastasen
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

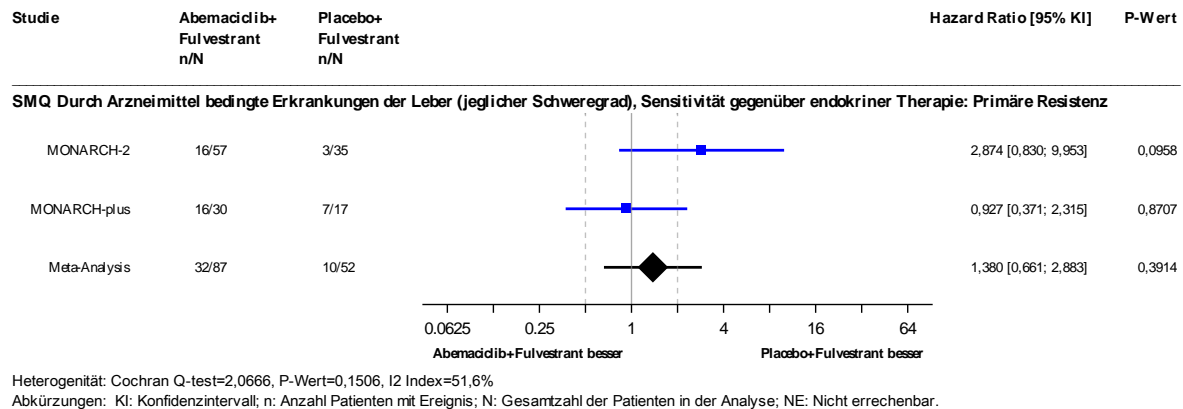


Abbildung 4-133: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Sensitivität gegenüber endokriner Therapie: Primäre Resistenz
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

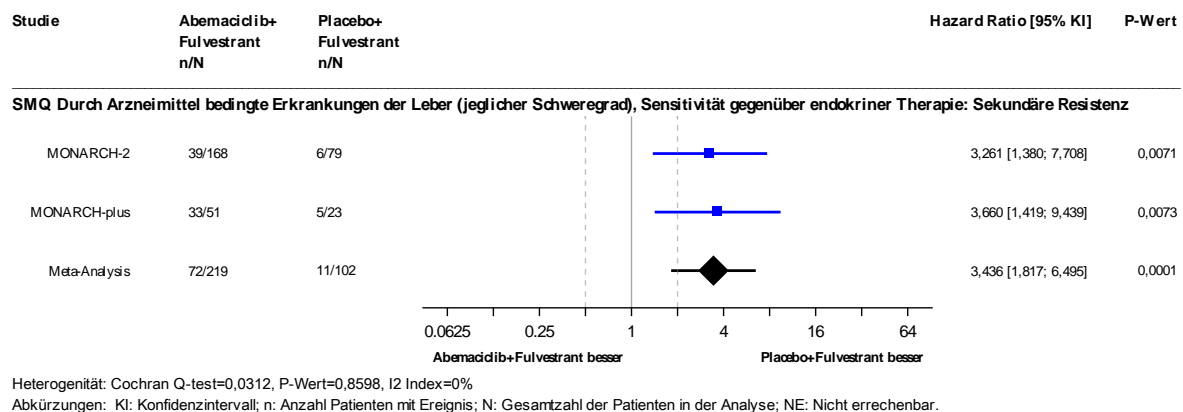
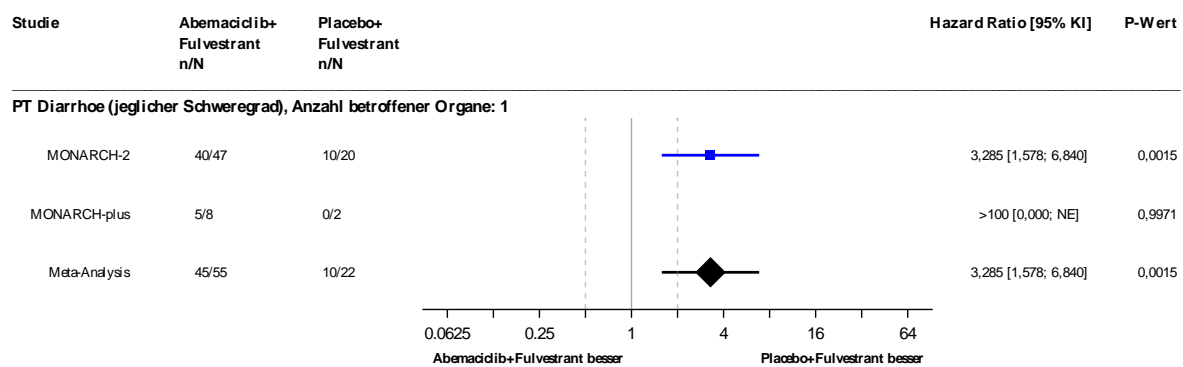


Abbildung 4-134: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Sensitivität gegenüber endokriner Therapie: Sekundäre Resistenz
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal A1 (Erstlinie)

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad)“ ist nicht bewertungsrelevant.

Unerwünschte Ereignisse – Teilpopulation B1

Für Patientinnen der Population B1 war der p-Wert des Interaktionsterms für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) in den Subgruppen Anzahl betroffener Organe sowie Progesteronrezeptorstatus signifikant ($p=0,0084$ bzw. $p < 0,0001$) sowie für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe in den Subgruppen Anzahl betroffener Organe sowie Progesteronrezeptorstatus signifikant ($p=0,0068$ bzw. $p < 0,0001$).



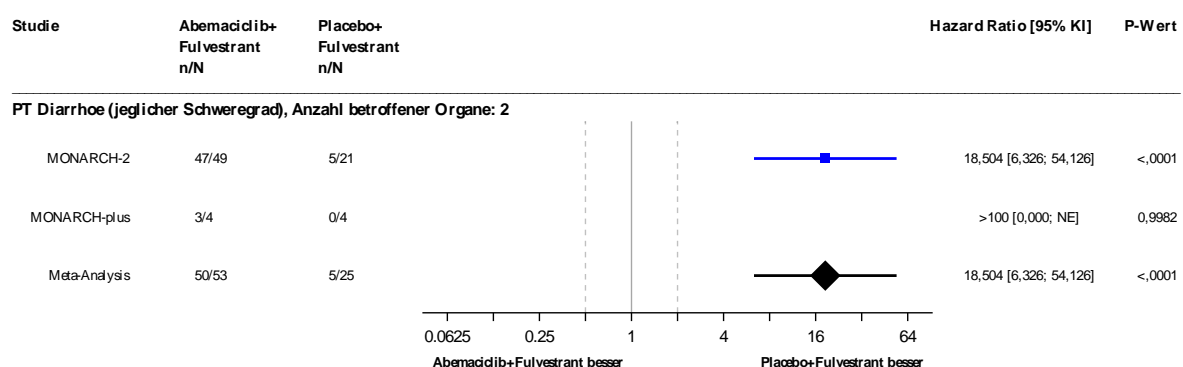
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9973, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9985, I2 Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-136: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2

Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

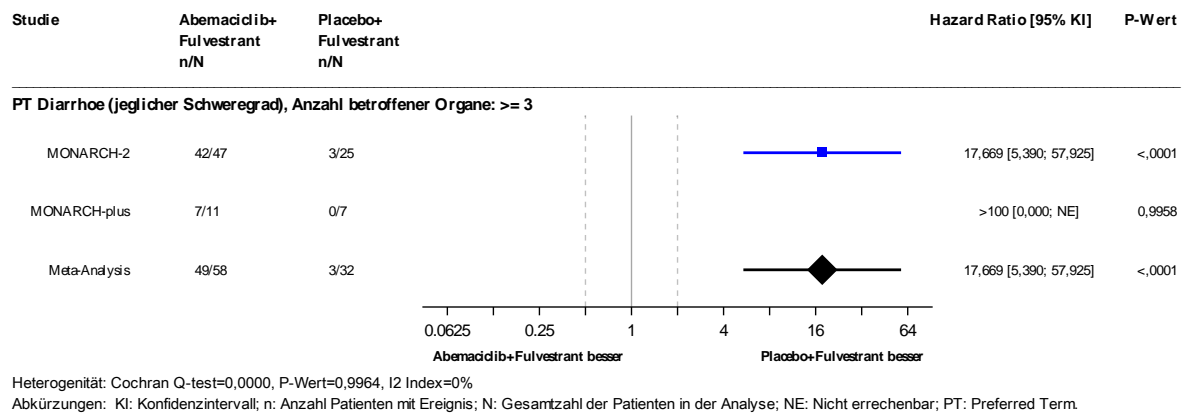


Abbildung 4-137: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

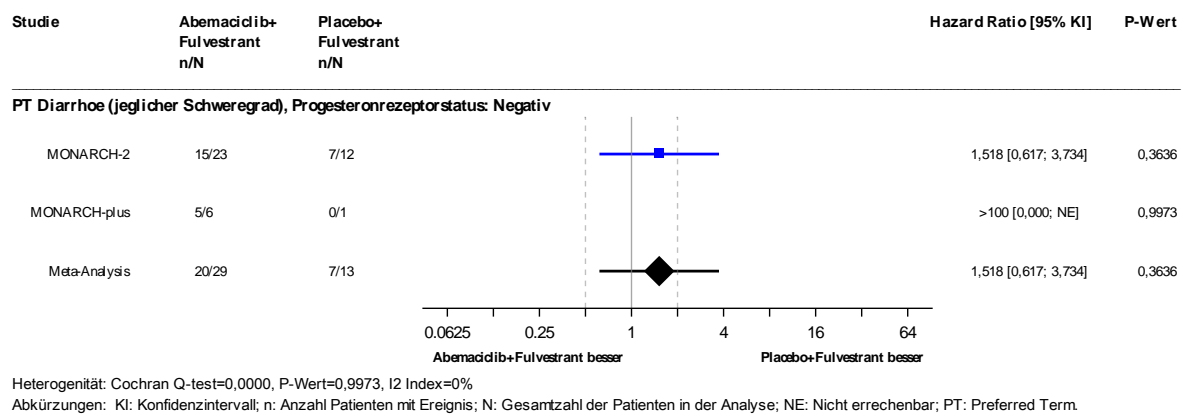


Abbildung 4-138: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

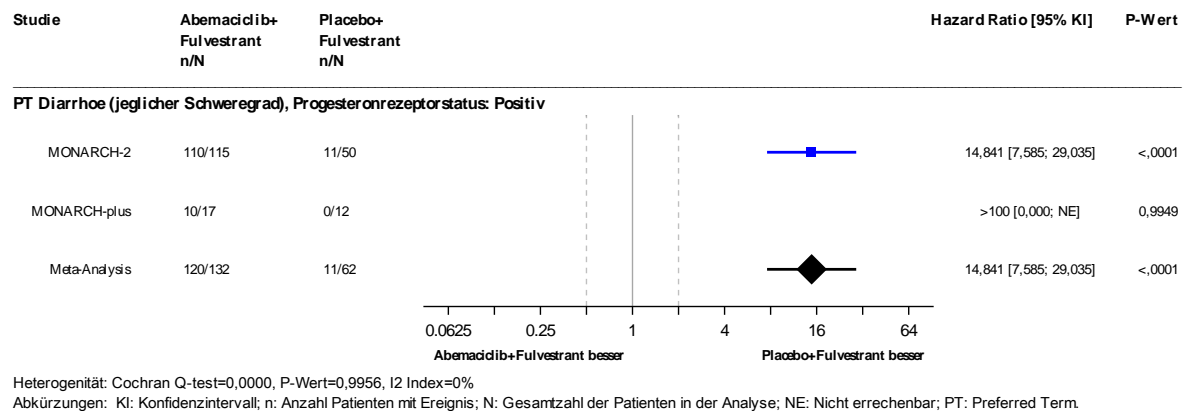


Abbildung 4-139: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) hatten die einzelnen Kategorien der Subgruppen Anzahl betroffener Organe sowie Progesteronrezeptorstatus gleichgerichtete Effekte für Patientinnen der Population B1 gemessen anhand des HR mit unterschiedlicher Signifikanz, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

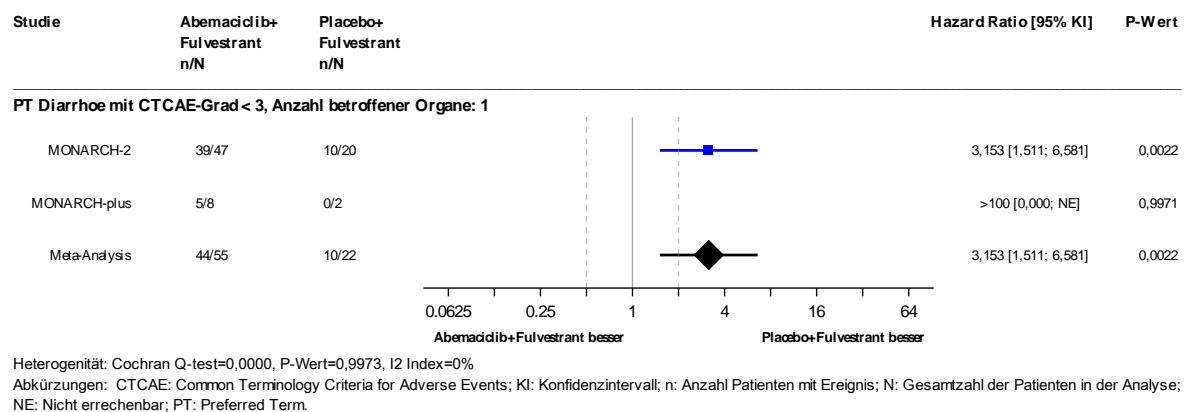
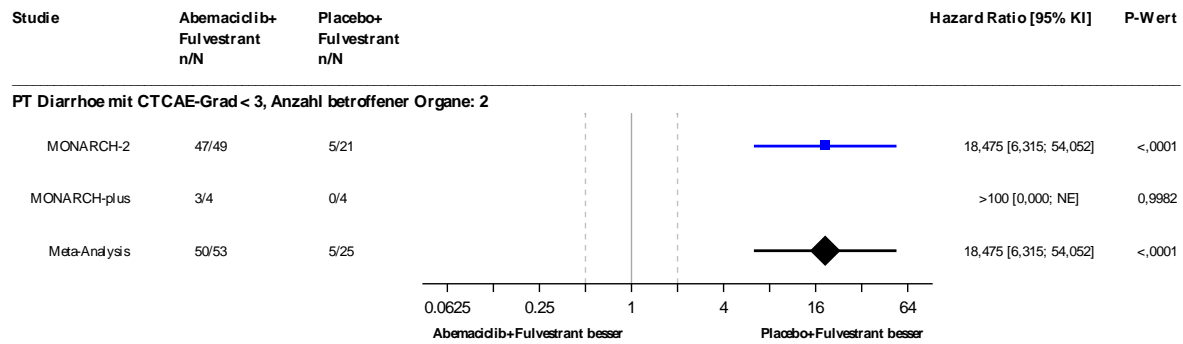


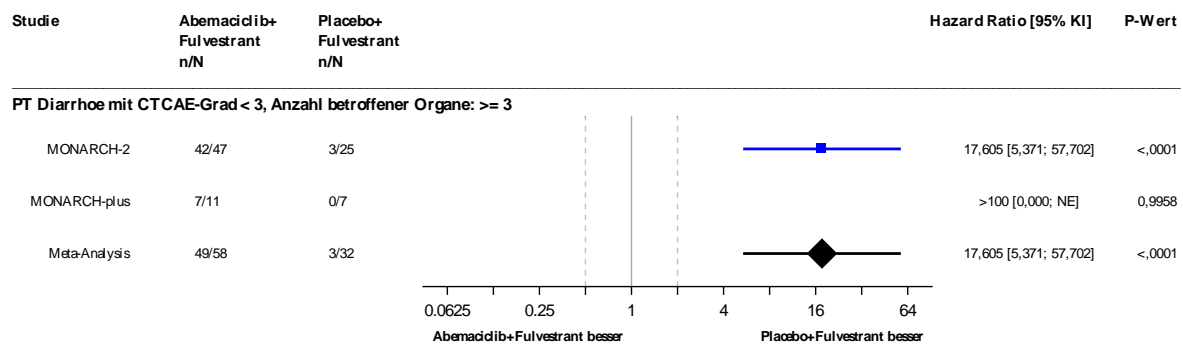
Abbildung 4-140: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1
 Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9985, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

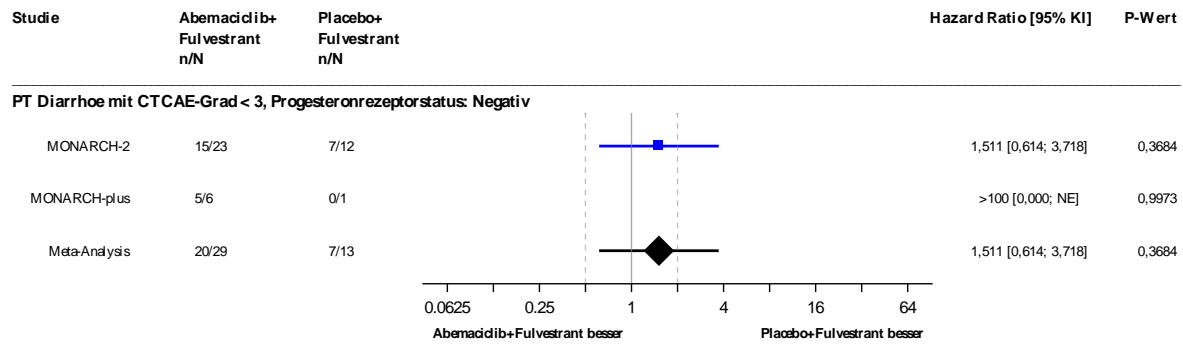
Abbildung 4-141: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9964, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

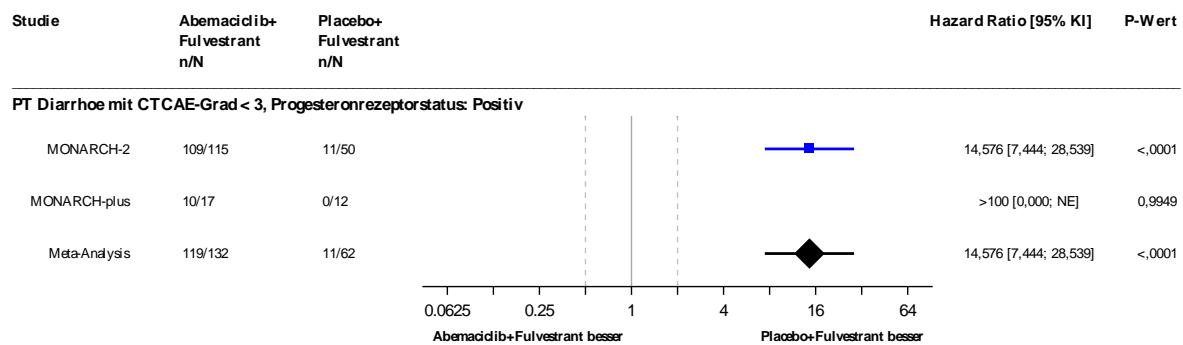
Abbildung 4-142: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1 (Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9973, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-143: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0000, P-Wert=0,9956, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar; PT: Preferred Term.

Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv
Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus – Safety Population – Postmenopausal B1
(Zweitlinie)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe hatten die einzelnen Kategorien der Subgruppen Anzahl betroffener Organe sowie Progesteronrezeptorstatus gleichgerichtete Effekte für Patientinnen der Population B1 gemessen anhand des HR mit unterschiedlicher Signifikanz, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

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 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien – verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6-Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [16] • Studienregistereinträge [109-114] • Publikation [99-107] • Sonstige Quellen [18, 91, 119-121]
MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2 Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [122] • Studienregistereinträge [115-118] • Publikation [108] • Sonstige Quellen [91]

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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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.

4.3.2.1.4 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 4.3.1.3.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.5 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.

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 4-98: 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 4-99: 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

4.3.2.2.4 <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 4-100: 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 4-101: 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.

4.3.2.2.5 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.6 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 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.4 <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 4-103: 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.

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.6 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.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurden zwei RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht und mittels einer Meta-Analyse gemeinsam ausgewertet.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Studien sind zum einen die für die europäische Zulassung relevante Studie MONARCH-2, die bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens aus 2020 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde sowie die für China zulassungsrelevante Studie MONARCH-plus. Beide Studien vergleichen die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen von doppelblinden Phase-III-Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen [11]. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Die beiden Studien werden in einer Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a zusammengeführt. Diese bildet die Basis für die Herleitung des Zusatznutzens.

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 [Symptomskalen] und mBPI-sf sowie Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 [globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen] und EORTC-QLQ-BR23 [Funktionsskalen]) und unerwünschte Ereignisse (UE aller Grade, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Behandlungsabbruch aufgrund UE und UESI) abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und sie weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Fulvestrant anhand der Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Belegen zu [84]. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, die anhand der aggregierten Daten der beiden genannten Studien durchgeführt wurde. Die Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sind grundsätzlich für die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen, wobei die Studie MONARCH-2 für den deutschen Versorgungskontext die aussagekräftigste Evidenz darstellt. Im Rahmen von Heterogenitätstests (Cochrans's Q Test, I^2) wurden die beiden Studien als hinreichend homogen für die Durchführung einer Meta-Analyse bewertet. Durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT wird deren Evidenzgrad erhöht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der Behandlungseffekt auf Basis der ITT-Populationen beider Studien abgeleitet, siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Die Aussagesicherheit für die Studienpopulationen ist hoch. Gegebenenfalls kann sich eine Verringerung der Aussagesicherheit für eine Teilpopulation ergeben, wenn sich aufgrund einer höheren Variabilität innerhalb einer Teilpopulation kein statistisch signifikanter Effektschätzer für diese Teilpopulation ergibt. Das Ausmaß bleibt bei vergleichbaren Punktschätzern allerdings hiervon unberührt.

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.

Mit etwa 67.300 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2017) ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau [135, 136]. Etwa eine von acht Frauen in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von fast 13%. Mit fast 18.600 an Brustkrebs verstorbenen Frauen und Männern im Jahr 2017 lag die Anzahl der Brustkrebs bedingten Todesfälle dementsprechend hoch.

Eine metastasierte Brustkrebserkrankung ist nicht mehr heilbar und das Auftreten eines Fernrezidivs stellt immer den Übergang in eine Therapiesituation ohne Möglichkeit auf eine kurative Behandlung dar. Der Bedarf nach wirksamen und verträglichen Medikamenten, vor allem solchen, die eine Verlängerung der Lebenszeit ermöglichen, die Linderung krankheitsbedingter Symptomatik erreichen oder die Lebensqualität der Patientinnen verbessern können, ist daher weiterhin hoch.

Der Zusatznutzen von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant wird auf Basis einer Meta-Analyse der direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Studien MONARCH-2 (Zulassungsstudie für Europa) und MONARCH-plus (Zulassungsstudie für China) abgeleitet. Im vorliegenden Dossier wird die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1) sowie die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) betrachtet. Zusätzlich werden für den Endpunkt Gesamtüberleben auch die Ergebnisse der ITT-Population (prädefinierte Analyse gemäß Studienprotokoll) dargestellt.

Im vorliegenden Dossier folgt Lilly damit den Vorgaben des G-BA bezüglich einer Auftrennung der ITT-Population auf die oben dargestellten Teilpopulationen, auch wenn es aus Sicht von Lilly sowie aus Sicht der medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls eine medizinische, biologische und methodische Rationale für eine gemeinsame Betrachtung der Studienpopulation gibt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden betrachtet:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik:
 - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
 - mBPI-sf
 - Gesundheitszustand:
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse aller Grade
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden
Medikamente
- Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
- o Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI); jeweils nach
Schweregraden (jeglicher Grad, CTCAE-Grad ≥ 3 , CTCAE-Grad < 3 ,
schwerwiegend)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant werden Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung²⁰ für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage kommen (AWG B). Für das AWG B erfolgte im Jahr 2018 eine erste Nutzenbewertung durch den G-BA, deren zugehöriger Beschluss für die Teilpopulationen A1, B1 und B2 befristet war. Nach Ablauf der Befristung legte der pU im Jahr 2020 neue Evidenz gemäß den Befristungsaufgaben auf Basis reifer Daten der Studie MONARCH-2 zum Gesamtüberleben sowie Daten zur fortlaufenden Erhebung weiterer Endpunkte wie z. B. zu Symptomatik und Sicherheit vor. Im Beschluss zur Neubewertung erfolgte eine erneute Befristung für die Teilpopulationen A1 und B1, die auf Antrag des pU bis zum 01.12.2021 verlängert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden erneuten Neubewertung nach Fristablauf wurde neue Evidenz gemäß den Befristungsaufgaben unter Einbeziehung der finalen Ergebnisse der Studie MONARCH-plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen A1 und B1, vorgelegt. Ebenfalls wurde gemäß Aufforderung durch den G-BA eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und eine entsprechende Meta-Analyse vorgelegt. Für die Studie MONARCH-2 wurden gemäß Vorgabe des G-BA die verfügbaren Ergebnisse auf Basis des aktuellsten Datenschnitts vom 20.06.2019 für das Dossier herangezogen. Dieser Datenschnitt war Grundlage der vorangegangenen Bewertung des G-BA [4] und wurde ebenfalls vom G-BA als weiterhin relevant für die vorliegende erneute Neubewertung erachtet [4].

Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant durchgeführt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, die auf aggregierten Daten der beiden Zulassungsstudien MONARCH-2 und MONARCH-plus beruhen. Die einzelnen Kategorien der Subgruppen hatten gleichgerichtete Effekte, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird. Wenn Endpunkte nur in einer der beiden Studien erhoben wurde, d. h. keine Meta-Analyse möglich war, dann wurde die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie

²⁰ Abemaciclib (Verzenio[®]) ist zugelassen für die Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä-/perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH=Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [7].

- postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 auf Endpunktebene.

Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 20.06.2019 (MONARCH-2) und den finalen Datenschnitt vom 18.05.2020 (MONARCH-plus) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-104: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
A1	HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹ HR: 0,604 [0,488;0,748], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ² HR: 0,730 [0,562;0,947], 0,0175	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,878 [0,593;1,299], 0,5141	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ HR: 2,301 [1,358;3,899], 0,0020	
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 1,038 [0,675;1,595], 0,8654	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,811 [0,601;1,094], 0,1700	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3916	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,545 [0,342;0,869], 0,0108	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,687 [0,454;1,040], 0,0760	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,572 [0,388;0,843], 0,0048	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,660 [0,459;0,950], 0,0252	
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,483 [0,332;0,701], <0,001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,501 [0,278;0,904], 0,020	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,165 [0,761;1,785], 0,488	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 2,346 [0,760;7,239], 0,128	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,95 [0,70;1,28], 0,7224	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,981 [0,726;1,325], 0,8985	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,94 [0,56;1,56], 0,8043	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,40;0,85], 0,0042	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,39;0,85], 0,0051	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,900 [0,628;1,288], 0,5644	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,766 [0,546;1,075], 0,1229	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,793 [0,521;1,207], 0,2787	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,863 [0,597;1,246], 0,4313	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,773 [0,547;1,094], 0,1460	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,565 [0,402;0,796], 0,0011	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 0,867 [0,548;1,370], 0,542	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 0,996 [0,559;1,775], 0,987	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 0,992 [0,314;3,129], 0,987	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 1,070 [0,580;1,975], 0,827	
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,048 [1,270;3,300], 0,0033	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse ¹ HR: 3,496 [2,533;4,826], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,417 [1,074;5,435], 0,0329	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 3,512 [1,679;7,347], 0,0009	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 11,524 [4,217;31,489], <0,0001	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,694 [1,196;2,399], 0,0030 Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,614 [0,888;7,695], 0,0810 Meta-Analyse ¹ schwerwiegend: HR: 2,805 [0,547;14,391], 0,2163	
PT Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 7,845 [5,612;10,966], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 18,30 [2,51;133,70], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,29 [0,66;7,99], 0,1812	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,42 [0,38;5,26], 0,5945	
Pneumonitis	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,713 [0,324;9,063], 0,5266	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,687 [1,124;6,424], 0,0263 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 2,00 [0,22;17,92], 0,5267	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Datenschnitt: 20.06.2019</p> <p>1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus</p> <p>2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich.</p> <p>3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Venöse Thromboembolien wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Tabelle 4-105: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
B1	HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹ HR: 0,455 [0,336;0,617], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ² HR: 0,497 [0,356;0,694], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,634 [0,389;1,035], 0,0684	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Belegs
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ HR: 1,269 [0,662;2,435], 0,4733	
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 0,795 [0,462;1,370], 0,4093	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,664 [0,457;0,964], 0,0314	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,580 [0,282;1,192], 0,1384	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,570 [0,313;1,036], 0,0651	
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,589 [0,343;1,011], 0,0550	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,511 [0,303;0,861], 0,0116	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,450 [0,283;0,715], 0,0007	
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,851 [0,475;1,526], 0,592	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,714 [0,248;2,057], 0,531	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,071 [0,606;1,894], 0,820	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 1,565 [0,327;7,495], 0,572	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,74 [0,49;1,14], 0,1710	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,756 [0,494;1,156], 0,1964	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 1,10 [0,47;2,60], 0,8272	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,89 [0,55;1,45], 0,6316	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,88 [0,54;1,43], 0,5958	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,615 [0,403;0,936], 0,0234	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,695 [0,444;1,089], 0,1123	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,532 [0,318;0,889], 0,0160	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,497 [0,305;0,809], 0,0050	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,741 [0,480;1,145], 0,1776	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3913	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 1,103 [0,586;2,074], 0,763	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 1,525 [0,672;3,457], 0,309	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 1,471 [0,311;6,949], 0,627	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 0,621 [0,264;1,462], 0,270	
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,023 [0,564;1,855], 0,9407	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse ¹ HR: 2,794 [1,762;4,429], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,878 [0,524;6,724], 0,3331	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 3,529 [1,021;12,194], 0,0463	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 20,30 [2,79;147,50], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,92 [0,08; 10,18], 0,9473	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,943 [1,164;3,245], 0,0111 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,05 [0,34;3,27], 0,9263 MONARCH-2 ⁴	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	schwerwiegend: HR: 1,09 [0,35;3,37], 0,8834	
PT Diarrhoe	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 8,27 [4,97;13,74], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,59 [0,10;3,59], 0,5661	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,19 [0,04;1,07], 0,0366	
Venöse Thromboembolie	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 1,91 [0,42;8,71], 0,3931 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,10 [0,25;17,69], 0,4845 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,89 [0,09;8,72], 0,9190	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,89 [0,27;2,86], 0,8399	
<p>Datenschnitt: 20.06.2019</p> <p>1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus</p> <p>2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich.</p> <p>3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Pneumonitis wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Mortalität:**Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und wird in klinischen Studien als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und

dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [20-22].

Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs ohne Perspektive auf Heilung.

Die Meta-Analyse der beiden „ITT-Populationen“ der beiden Studien belegt unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,722 [0,587;0,889], $p=0,0022$); das Risiko zu versterben war um fast 28% reduziert. Aufgrund der konsistenten Behandlungseffekte der ITT-Population zu den beiden betrachteten Teilpopulationen (A1 und B1) und der sich hieraus ergebenden besonderen Datenlage (vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1.1), lässt sich der beobachtete Behandlungseffekt der ITT-Population auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen übertragen.

In der **Teilpopulation A1** ergab sich – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,771 [0,587;1,012], $p=0,0606$). Der Effekt hat dabei eine nahezu identische Lage wie der Effekt der ITT-Population (HR=0,722).

In der **Teilpopulation B1** zeigte sich – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,643 [0,447;0,925], $p=0,0173$) mit einem nahezu identischen Punktschätzer wie in der Auswertung anhand der ITT-Population. Das Risiko zu versterben, war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant um annähernd 36% reduziert.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

In der Teilpopulation A1 zeigt sich anhand der Meta-Analyse ein numerischer Vorteil einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant mit einem der ITT-Population nahezu identischem Punktschätzer, der nur knapp eine statistische Signifikanz nicht erreicht, während in der Teilpopulation B1 ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zu verzeichnen ist. Das mediane Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 – in der Studie MONARCH-plus war das mediane Überleben aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit nicht erreicht – im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm in der Teilpopulation A1 im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 6,71 Monate und in der Teilpopulation B1 um 14,04 Monate verlängert. Dies entspricht einem bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen. Anhand der Daten der Meta-Analyse lässt sich insgesamt auf Basis des Behandlungseffekts der ITT-Population beider Studien sowie der hierzu konsistenten Effekte in der jeweiligen Teilpopulation, welche sich in einem der ITT-Population nahezu identischen Punktschätzer widerspiegeln, in dieser besonderen Datenlage für die Teilpopulation A1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen

Zusatznutzen und für die Teilpopulation B1 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT nachweisen. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer.

Morbidität:

Progressionsfreies Überleben

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist von hoher Relevanz für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: In einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurde von deutschen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (n=104) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens als wichtiger eingestuft als das Auftreten von Nebenwirkungen. Die wichtigsten Aspekte für die Therapieentscheidung waren neben der gewonnenen Lebenszeit und der gewonnenen Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die körperliche Beweglichkeit und Mobilität [49]. Auch die von Hurvitz et al. durchgeführte Patientenpräferenzstudie (282 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs) bestätigt die Relevanz der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens: Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde nach dem verlängerten Gesamtüberleben als zweitwichtigster Aspekt genannt, noch vor einer Verringerung der therapiebedingten Nebenwirkungen. Höhere therapiebedingte Nebenwirkungen werden für einen Erfolg hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens von den meisten Patientinnen in Kauf genommen [50]. Auch die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [20, 22].

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der **Teilpopulation A1** unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant verlängert (HR [95%-KI]: 0,604 [0,488;0,748], $p < 0,0001$). Das Risiko für einen Progress war um fast 40% reduziert.

In der **Teilpopulation B1** war ebenfalls unter der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,455 [0,336;0,617], $p < 0,0001$) und einer Reduktion des Risikos für einen Progress um fast 55% zu beobachten (basierend auf den Daten der Meta-Analyse).

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Basierend auf der Meta-Analyse wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die **Teilpopulation A1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression, die sich auch in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 5,36 Monate in der Studie MONARCH-2 und 5,7 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelte.

Für die **Teilpopulation B1** wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression (Verlängerung der medianen Ereigniszeit: MONARCH-2: 9,3 Monate, MONARCH-plus: 10,2 Monate).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität einhergeht [137, 138]. Bei Behandlung mit den von den Leitlinien für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs u. a. empfohlenen Anthrazyklinen und Taxanen treten gehäuft hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf [14, 131, 139-141]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, deren Folgen als späte Nebenwirkungen auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten können [139, 141]. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen [142]. Gerade bei intravenös verabreichten Chemotherapien sind häufige Krankenhausaufenthalte notwendig, die für die Patientinnen eine zusätzliche große Belastung darstellen. Die Lebensqualität wird durch ein Gefühl der Abhängigkeit und den Verlust der Selbstkontrolle gemindert [143]. Folglich ist eine Verlängerung des Zeitraumes, bis eine solche Therapie verordnet wird, für die Patientin von großer Relevanz, da das Risiko für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen reduziert wird.

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-2 erhoben. In der Studie MONARCH-2 trat in der **Teilpopulation A1** unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 60,2% und unter Placebo+Fulvestrant bei 71,9% der Patientinnen nach Erhalt der Studienmedikation ein Progress auf, der mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war unter Abemaciclib+Fulvestrant um 3,68 Monate verlängert, der Unterschied in den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], p=0,0175). Das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant um 27% reduziert.

In der **Teilpopulation B1** gab es in der Studie MONARCH-2 Ereignisse bei 61,8% der Patientinnen unter Abemaciclib+Fulvestrant und bei 87,9% der Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant. Die Ergebnisse waren ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], p<0,0001). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Ereignisses um 50%. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 10,55 Monate verlängert.

Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigt sich sowohl für Patientinnen der Teilpopulation A1 als auch für Patientinnen der Teilpopulation B1 als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer erheblichen Vermeidung von unerwünschten Ereignissen.

Das Resultat zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist von besonderer Relevanz, da Patientinnen, die im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium zuvor bereits einmal eine Chemotherapie erhalten hatten, von der Aufnahme in die Studie MONARCH-2 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur erstmaligen Gabe einer Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

Fazit für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Anhand der Daten der Studie MONARCH-2 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Für Patientinnen der **Teilpopulation B1** kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet werden. Da der Endpunkt nicht in der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, konnte an dieser Stelle keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die während einer Chemotherapie auftreten können.

Symptomatik

Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptommfreiheit ein primäres Therapieziel [13]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. Die Symptomatik wird anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben.

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie anhand des mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben.

In der **Teilpopulation A1** zeigten sich in der Meta-Analyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 (definiert als ein Anstieg

um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant in der Skala Diarrhoe (HR [95%-KI]: 2,301 [1,358;3,899], $p=0,0020$).

Demgegenüber stehen folgende Vorteile einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant: So zeigte sich bezüglich der Skala Verstopfung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,545 [0,342;0,869], $p=0,0108$). Ebenfalls statistisch signifikante Vorteile einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant waren in der Skala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,572 [0,388;0,843], $p=0,0048$) sowie in der Skala Schmerz (HR [95%-KI]: 0,660 [0,459;0,950], $p=0,0252$) zu verzeichnen. Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC-QLQ-BR23 (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus), zeigten sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant in der Studie MONARCH-2 in der Teilpopulation A keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant. Statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gab es in den Skalen Symptome im Armbereich (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], $p<0,001$) und Symptome im Brustbereich (HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], $p=0,020$). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf gab es in der Teilpopulation A1 der Studie MONARCH-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant.

Die Instrumente EORTC-QLQ-BR23 und mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) wurden nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich war.

In der **Teilpopulation B1** zeigten sich in der Meta-Analyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, während es statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant in den Skalen Fatigue (HR [95%-KI]: 0,664 [0,457;0,964], $p=0,0314$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,511 [0,303;0,861], $p=0,0116$) und Schmerz (HR [95%-KI]: 0,450 [0,283;0,715], $p=0,0007$) gab.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-BR23 zeigten sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant in der Teilpopulation B1 der Studie MONARCH-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf gab es in der Teilpopulation B1 der Studie MONARCH-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant.

Die Instrumente EORTC-QLQ-BR23 und mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) wurden nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben, so dass keine meta-analytische Auswertung möglich war.

Zusammenfassend ergab sich lediglich in einer Skala (EORTC-QLQ-C30, Diarrhoe) ein Nachteil für die Teilpopulation A1. Demgegenüber standen mehrere statistisch signifikante Vorteile für Patientinnen der Teilpopulation A1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (EORTC-QLQ-C30: Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich). In der Teilpopulation B1 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, jedoch statistisch signifikante Vorteile in mehreren Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz).

Fazit für den Endpunkt Symptomatik:

Für beide Teilpopulationen zeigt sich der Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung. In der Gesamtschau ergibt sich folgender Zusatznutzen:

Für die **Teilpopulation A1** ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT.

Basierend auf dem Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 in der Studie MONARCH-2 (der Endpunkt wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben) lässt sich für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Basierend auf dem BPI-sf der Studie MONARCH-2 (der Fragebogen mBPI-sf [Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung] wurde nicht in der Studie MONARCH-plus erhoben) ist für die für die **Teilpopulation A1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die **Teilpopulation B1** kann basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen ist in der Studie MONARCH-2 (der Endpunkt wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben) für die **Teilpopulation B1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Basierend auf dem BPI-sf der Studie MONARCH-2 (der Fragebogen mBPI-sf [Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung] wurde nicht in der Studie MONARCH-plus erhoben) ist für die **Teilpopulation B1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitszustand

Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde dieser Fragebogen bereits in Studien verwendet und validiert [65, 68, 80, 81].

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lagen in der Studie MONARCH-2 in der **Teilpopulation A1** Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied war zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Teilpopulation A1 (HR [95%-KI]: 0,58 [0,40;0,85], p=0,0042) zu beobachten. Eine weitere Analyse unter Verwendung einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestätigten die statistisch signifikanten Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39;0,85], p=0,0051).

Der beobachtete Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

In der **Teilpopulation B1** gab es in der Studie MONARCH-2 bezüglich des EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und dem Placebo+Fulvestrant-Arm.

Der EQ-5D VAS wurde nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben, so dass keine meta-analytische Auswertung möglich war.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich anhand der Daten der Studie MONARCH-2 in der Gesamtschau in der **Teilpopulation A1** im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für die **Teilpopulation B1** ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) und EORTC-QLQ-BR23 (vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 konnte in der **Teilpopulation A1** – basierend auf der Meta-Analyse – in der Skala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,565 [0,402;0,796], p=0,0011). Es gab in keiner der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-B23 gab es in der Studie MONARCH-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da der EORTC-QLQ-B23 nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, war eine meta-analytische Auswertung nicht möglich.

In der **Teilpopulation B1** zeigten sich für keine der Skalen des EORTC-QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (basierend auf den Daten der Meta-Analyse), wohingegen in den Skalen globaler Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 0,615 [0,403;0,936], p=0,0234), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,532 [0,318;0,889], p=0,0160 und körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,497 [0,305;0,809], p=0,0050) jeweils statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zu beobachten waren. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-B23 gab es in der Studie MONARCH-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da der EORTC-QLQ-B23 nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, war eine meta-analytische Auswertung nicht möglich.

Zusammenfassend zeigten sich für fünf der betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens für postmenopausale Patientinnen (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für die vier betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In beiden Teilpopulationen zeigt sich dieser Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse ergibt sich anhand des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 (der Endpunkt wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben) ist für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

In der **Teilpopulation A1** zeigten sich – basierend auf den Daten der Meta-Analyse – unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,048 [1,270;3,300], $p=0,0033$) und unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 3,496 [2,533;4,826], $p<0,0001$) auf. Des Weiteren kam es in der Teilpopulation A1 unter der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente (HR [95%-KI]: 3,512 [1,679;7,347], $p=0,0009$) bzw. zum kompletten Behandlungsabbruch (HR [95%-KI]: 2,417 [1,074;5,435], $p=0,0329$) aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der **Teilpopulation B1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 ; (HR [95%-KI]: 2,794 [1,762;4,429], $p<0,0001$) auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Außerdem kam es in der Teilpopulation B1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 3,529 [1,021;12,194], $p=0,0463$). Bei den kompletten Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (basierend auf den Daten der Meta-Analyse).

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurden Effekte aus den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen, Neutropenien, Infektionen, Veränderungen von Laborparametern, venöse Thromboembolien, Pneumonitis sowie durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) untersucht. Die in diesen Bereichen auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in den entsprechenden Abschnitten der aktuellen Fach- und Produktinformation bereits beschrieben [144, 145].

Neutropenie

Das Risiko für Neutropenien war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Eine Neutropenie ist die Veränderung eines Laborparameters und für die Patienten zunächst nicht unmittelbar spürbar. Patientenrelevant wird eine Neutropenie dann, wenn sich daraus schwere Formen, wie die unter einer Chemotherapie häufig

beobachteten febrilen Neutropenien entwickeln oder diese ärztlich behandelt werden müssen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant auftretende Neutropenie von transienter Natur und durch Maßnahmen wie eine Dosisreduktion einfach zu therapieren ist.

Sowohl in der **Teilpopulation A1** als auch in der **Teilpopulation B1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Für schwerwiegende Neutropenien wurde für die **Teilpopulation A1** kein Effektschätzer berechnet, da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind. In der **Teilpopulation B1** gab es bezüglich schwerwiegender Neutropenien keine signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen.

Infektionen

Das Risiko für Infektionen (SOC) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm.

Sowohl in der **Teilpopulation A1** als auch in der **Teilpopulation B1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant häufiger Infektionen jeglicher Schweregrade auf.

Bei den schwerwiegenden Infektionen und bei den Infektionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 bestand in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Diarrhoe

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe (PT) war im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm höher als im Placebo+Fulvestrant-Arm. Das Auftreten von Diarrhoen ist eine der am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse in der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Insgesamt sind die therapieassoziierten Diarrhoen durch die in der Fachinformation dargelegten Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoen zudem gut behandelbar.

In der **Teilpopulation A1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger Diarrhoen jeglichen Schweregrades und Diarrhoen mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

In der **Teilpopulation B1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger Diarrhoen jeglichen Schweregrades auf. Für Diarrhoen mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde kein Effektschätzer berechnet, da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind. Für schwerwiegende Diarrhoen wurde für beide Teilpopulationen kein Effektschätzer berechnet, da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind.

Erhöhung von Laborparametern

In der **Teilpopulation A1** gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Behandlungsarmen bezüglich UESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 bei den Parametern Alanin-

Aminotransferase im Blut erhöht und Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht. Für die Parameter Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) und Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für schwerwiegende UESI (Alanin-Aminotransferase im Blut erhöht, Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht) wurden keine Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind.

In der **Teilpopulation B1** gab es bezüglich des Parameters Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Keinen statistischen signifikanten Unterschied in den beiden Behandlungsarmen gab es bezüglich des Parameters Alanin-Aminotransferase im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3). Aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl wurden für die Parameter Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) und Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für schwerwiegende UESI (Alanin-Aminotransferase im Blut erhöht, Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht) keine Effektschätzer berechnet.

Eine Erhöhung von Laborparametern ist für den Patienten nicht spürbar und somit erst patientenrelevant, wenn sich daraus schwere Erkrankungen entwickeln. Seitens der Fachinformation von Abemaciclib wird zum Überwachen von hämatologischen Toxizitäten zudem in den ersten Therapiemonaten eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte in Form eines großen Blutbildes empfohlen. Entsprechende Auffälligkeiten sollten in der klinischen Praxis demnach frühzeitig erkannt und eine entsprechende Dosisreduktion eingeleitet werden.

Venöse Thromboembolien

In der **Teilpopulation A1** wurden für die Ereignisse Auftreten von venösen Thromboembolien (venöse Thromboembolien jeglichen Schweregrades, venöse Thromboembolien mit CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende venöse Thromboembolien) aufgrund von zu geringen Ereigniszahlen keine Effektschätzer berechnet.

In der **Teilpopulation B1** gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich venöse Thromboembolien jeglichen Schweregrades, venöse Thromboembolien mit CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegende venöse Thromboembolien in beiden Behandlungsarmen.

Pneumonitis

Es gab in der **Teilpopulation A1** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Auftretens einer Pneumonitis jeglichen Schweregrades. Es wurden keine Effektschätzer für Pneumonitis mit CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegende Pneumonitis aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl berechnet.

In der **Teilpopulation B1** wurden keine Effektschätzer (jeglicher Schweregrad, CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegendes Ereignis) aufgrund einer zu geringen Zahl an Ereignissen berechnet.

Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)

In der **Teilpopulation A1** traten unter der Therapie mit Abemaciclib statistisch signifikant häufiger durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) vom CTCAE-Grad ≥ 3 auf als im Vergleichsarm. Bei den schwerwiegenden Ereignissen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der **Teilpopulation B1** traten bei den Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Es wurden keine Effektschätzer für schwerwiegende Ereignisse aufgrund einer zu geringen Zahl an Ereignissen berechnet.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Basierend auf der Meta-Analyse traten in der **Teilpopulation A1** häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente bzw. zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige UESI, z.B. Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad), Diarrhoe (jeglicher Schweregrad, CTCAE-Grad ≥ 3) und durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

In der **Teilpopulation B1** wurden – basierend auf der Meta-Analyse – unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und Behandlungsabbrüche von mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet. UESI wie Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad) und Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für beide Teilpopulationen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant verzerrt sind.

Durch die für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführten Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden insbesondere solche erfasst, die früh im Rahmen einer Therapie auftreten; hierbei handelt es sich häufig um unerwünschte Ereignisse, die nicht von langer Dauer und gut kontrollierbar sind (z. B. Diarrhoe). Die dargestellten Nachteile müssen demnach nicht notwendigerweise eine dauerhafte Belastung für die Patientin bedeuten. Auch zeigt sich trotz der erhöhten Toxizität keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. Symptomatik, diese besserte sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [7]. Die Therapie dieser Patientinnen ist palliativer Natur [12-14]. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine längere krankheitsfreie Zeit und das Hinauszögern einer Chemotherapie unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sowohl in der **Teilpopulationen A1** als auch in der **Teilpopulation B1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur ZVT. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den unerwünschten Ereignissen in der Regel um vorübergehende Ereignisse, die gut in den Griff zu bekommen sind und die keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich sowohl in der patientenberichteten Symptomatik als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante, bedeutsame Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, die den Wert der gewonnen Überlebenszeit unterstreichen.

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 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach vorangegangener endokrinbasierter Therapie	<u>Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1):</u> Beträchtlich
	<u>Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1):</u> Beträchtlich
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2	

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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 2006²⁴) 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:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 03. September 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 01. April 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4772/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant), 03. September 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 01. April 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7423/d7b74391f22d93d212bde262304343fb/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-322-z (alte Verfahren: 2020-B-324) Abemaciclib zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2021.
 7. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio[®] 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
 8. AstraZeneca AB. Fachinformation Faslodex[®] 250 mg Injektionslösung. April 2020.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-324. Abemaciclib zur Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 8. Januar. 2021.
 10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 Absatz 9 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist. 2021. (25.10.2021). Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 25.10.2021]
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021. (25.10.2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 12. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
 13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 14. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 02.

- Mai 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
16. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report Addendum for the Interim Overall Survival Analysis: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (I3Y-MC-JPBL). 19. September 2019.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-245. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 11. Dezember 2019.
 18. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4B 2020. (25.10.2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3608/b49313ab008cdf047d285fecff0a8aba/2020-03-12_Modul4B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 19. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B 2020. (25.10.2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3607/970422a536d3f8795edf8a65e30d114d/2020-03-12_Modul3B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 20. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1, Stand: 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 22. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 23. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*. 2012;21(3):384-8.
 24. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):815-22.
 25. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.
 26. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
 27. Forsythe A, Chandiwana D, Dolph M, Tremblay G, Monaco M. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib as first-line treatments for HR+, HER2- ABC. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5):mdx365.017-mdx365.017.

28. Die forschenden Pharmaunternehmen. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2017.
29. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
30. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
31. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clin Med Insights Oncol. 2015;9:137-47.
32. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-9.
33. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology. 2009;18(12):1273-80.
34. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv. 2009;3(3):164-73.
35. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:46.
36. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154-60.
37. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. Psychooncology. 2014;23(2):158-64.
38. Brooks N, Campone M, Paddock S, Shortenhaus S, Grainger D, Zummo J, et al. Approving cancer treatments based on endpoints other than overall survival: an analysis of historical data using the PACE Continuous Innovation Indicators (CII). Drugs Context. 2017;6:212507.
39. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ. 2017;359:j4530.
40. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. J Natl Cancer Inst. 2011;103(8):636-44.
41. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003;21(7):1404-11.
42. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug

- Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(4):230-43.
43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
 44. Litière S, Isaac G, De Vries E, Bogaerts J, Chen AP, Dancy J, et al. Validation of RECIST 1.1 for use with cytotoxic agents and targeted cancer agents (TCA): Results of a RECIST Working Group analysis of a 50 clinical trials pooled individual patient database. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):2534-.
 45. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5.2021 — Jun 28,. 2021. Verfügbar unter: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast_v1.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 46. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;59(3):271-8.
 47. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
 48. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. PFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2– MBC. *Annals of Oncology.* 2017;28(suppl_5):v84-v5.
 49. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
 50. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-9.
 51. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1090-8.
 52. Smith ML, White CB, Railey E, Sledge GW, Jr. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):83-9.
 53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. 2012. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2012-oder-frueher/brustkrebs-mit-metastasen-wie-frauen-auch-mit-einer-schweren-erkrankung-leben-koennen.2458.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-166. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 20. Dezember 2017.

56. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737-46.
57. 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):365-76.
58. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 1998;34(4):510-7.
59. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2756-68.
60. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. [Zugriff am: 02.11.2021]
61. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:32.
62. Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for R, Treatment of C. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*. 2007;25(32):5082-6.
63. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):441-50.
64. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
65. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:293-303.
66. Kanatas A, Velikova G, Roe B, Horgan K, Ghazali N, Shaw RJ, et al. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori*. 2012;98(6):678-88.
67. Krohe M, Hao Y, Lamoureux RE, Galipeau N, Globe D, Foley C, et al. Patient-Reported Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Review of Industry-Sponsored Clinical Trials. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10(5775-BCBCR-Patient-Reported-Outcomes-in-Metastatic-Breast-Cancer:-A-Review-of-Ind.pdf):93-102.
68. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):e294-e304.
69. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, et al. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):677-85.

70. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):89-96.
71. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-195. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko. 01. März 2017.
73. Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osoba D, (Hrsg.). *Effect of cancer on quality of life.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.
74. Cleeland CS. *The Brief Pain Inventory User Guide.* 2009.
75. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol.* 2011;9(2):72-8.
76. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents 2019. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>. [Zugriff am: 21.10.2021]
77. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
78. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res.* 1993;2(3):169-80.
79. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res.* 2004;13(2):311-20.
80. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res.* 2012;21(7):1193-203.
81. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):577-89.
82. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:102.
83. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996. Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 02.11.2021]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

- Palbociclib. 18. Mai 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
86. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res.* 2012;1(5):453-63.
87. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-14.
88. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-39M.
89. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(3):795-805.
90. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs.* 2011;22(9):933-9.
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 927 (A20-32). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3609/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-531.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
92. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer.* 2010;1:80-92.
93. European Medicines Agency. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Step 5: Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics. 1994. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
94. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2016. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/broschuere-aeltere-menschen-0010020169004.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
95. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
96. Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, Tozuka K, Inoue K, Horiguchi J, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index. *BMC Cancer.* 2017;17(1):354.
97. Osborne CK, Schiff R, Arpino G, Lee AS, Hilsenbeck VG. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *Breast.* 2005;14(6):458-65.
98. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.

99. Badaoui S, Kichenadasse G, Rowland A, Sorich MJ, Hopkins AM. Patient-Reported Outcomes Predict Progression-Free Survival of Patients with Advanced Breast Cancer Treated with Abemaciclib. *The Oncologist*. 2021;26(7):562-8.
100. Goetz MP, Okera M, Wildiers H, Campone M, Grischke EM, Manso L, et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2021.
101. Inoue K, Masuda N, Iwata H, Takahashi M, Ito Y, Miyoshi Y, et al. Japanese subpopulation analysis of MONARCH 2: phase 3 study of abemaciclib plus fulvestrant for treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy. *Breast Cancer*. 2021;28(5):1038-50.
102. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist*. 2020;25(2):e243-e51.
103. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Research*. 2021;23(1):87.
104. Neven P, Johnston SRD, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Subgroup Analysis of Patients Receiving Abemaciclib Plus Fulvestrant as First-Line and Second-Line Therapy for HR+, HER2-Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021.
105. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.
106. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24.
107. Toi M, Inoue K, Masuda N, Iwata H, Sohn J, Hae Park I, et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci*. 2021;112(6):2381-92.
108. Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920963925.
109. ClinicalTrials.gov. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107703>. [Zugriff am: 02.11.2021]
110. ClinicalTrials.gov. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative

- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2021. Study results. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02107703>. [Zugriff am: 02.11.2021]
111. EU-CTR. 2013-004728-13 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2013. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004728-13/DE>. [Zugriff am: 02.11.2021]
112. ICTRP. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02107703>. [Zugriff am: 02.11.2021]
113. ICTRP. JPRN-JapicCTI-142614 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614>. [Zugriff am: 02.11.2021]
114. Eli Lilly and Company. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report Synopsis. 2019.
115. ClinicalTrials.gov. NCT02763566 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763566>. [Zugriff am: 02.11.2021]
116. ClinicalTrials.gov. NCT02763566 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. Study results. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02763566>. [Zugriff am: 02.11.2021]
117. ICTRP. NCT02763566 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02763566>. [Zugriff am: 02.11.2021]
118. ICTRP. CTRI/2017/01/007695 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=CTRI/2017/01/007695>. [Zugriff am: 02.11.2021]

119. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4B. 2018. (25.10.2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2706/f4739bd0200240a673e3fc160ef75ba0/2018-10-26_Modul3B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
120. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 719 (A18-73). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2708/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-401.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) Addendum zum Auftrag A18-73 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 756 (A19-25). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2924/2019-05-02_Addendum-IQWiG_Abemaciclib-D-401.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
122. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: MONARCHplus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 10. September 2019.
123. Tumorzentrum München. Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag; 2019.
124. Kurosky SK, Mitra D, Zanotti G, Kaye JA. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e529-e38.
125. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.
126. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65.
127. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285-91.
128. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/CHMP/398319/2017. Summary of opinion (post authorisation). Faslodex. 22 June. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000540/WC500229904.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
129. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781-7.
130. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD011093.

131. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
132. China Anti-Cancer Association. Breast cancer screening guideline for Chinese women. *Cancer Biol Med.* 2019;16(4):822-4.
133. Xu F, Jiang Z. CSCO BC guideline: updates for hormone receptor-positive breast cancer in 2020. *Translational Breast Cancer Research.* 2020;1.
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. IQWiG-Berichte – Nr. 638. Version 1.0. Stand: 20. Juni 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf?rev=186388. [Zugriff am: 02.11.2021]
135. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016; 12. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.11.2021]
136. Robert Koch-Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom). ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1_cid363. [Zugriff am: 02.11.2021]
137. Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC Cancer.* 2014;14:758.
138. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-84.
139. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai. 2020.
140. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. September 2020.
141. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. März. 2020.
142. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer.* 2015;15:554.
143. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
144. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
145. Eli Lilly Nederland B.V. Produktinformation Verzenios. Juni 2021.

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 ²⁵] – 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

²⁵ 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	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 August 31;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 August 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp metastatic breast cancer/ or exp breast carcinoma/ or exp breast tumor/ or exp breast cancer/ or exp breast adenocarcinoma/	595173
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	805533
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	707777
4	1 or 2 or 3	817249
5	exp abemaciclib/ or (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	1600
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	0
7	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn.	1417
8	5 or 6 or 7	1600
9	4 and 8	1192
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1987622
11	9 and 10	315

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to August 31, 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2021	
Zeitsegment	1946 to August 31, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	311200
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	522290
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	404035
4	1 or 2 or 3	526068
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	443

6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	1
7	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn.	0
8	5 or 6 or 7	443
9	4 and 8	330
10	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1017924
11	9 and 10	77

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.09.2021	
Zeitsegment	July 2021	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	13709
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	44320
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	14906
4	1 or 2 or 3	44349
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	197
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	6
7	5 or 6	197
8	4 and 7	166

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	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.09.2021
Suchstrategie	Breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition or disease] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio [Intervention/treatment]
Treffer	65

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.09.2021
Suchstrategie	(breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio)
Treffer	22

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.09.2021
Suchstrategie	Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio
Treffer	324 Treffer für 221 Studien

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

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1)	Abraham J.. 2018. Abemaciclib becomes first CDK inhibitor to clinch single-agent approval for breast cancer.. Journal of Community and Supportive Oncology. , 16 (1) (pp e2-e4)	A7 Anderer Publikationstyp
2)	Gao J.J.; Cheng J.; Bloomquist E.; Sanchez J.; Wedam S.B.; Singh H.; Amiri-Kordestani L.; Ibrahim A.; Sridhara R.; Goldberg K.B.; Theoret M.R.; Kluetz P.G.; Blumenthal G.M.; Pazdur R.; Beaver J.A.; Prowell T.M.. 2020. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis.. The Lancet Oncology. , 21 (2) (pp 250-260)	A7 Anderer Publikationstyp
3)	Stirrups R. 2019. Abemaciclib plus fulvestrant for breast cancer.. Lancet Oncology. , 20(11):e617	A7 Anderer Publikationstyp
4)	Thein K.Z.; Htut T.W.; Ball S.; Swarup S.; Sultan A.; Oo T.H.. 2020. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.. Breast Cancer Research and Treatment. , 183 (2) (pp 479-487)	A7 Anderer Publikationstyp

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
clinicaltrials.gov	65	63 (Position 1-63)	2
EU-CTR	22	21 (Position 64-84)	1
ICTRP	221	217 (Position 85-301)	4
Summe	$\Sigma=308$	$\Sigma=301$	$\Sigma=7$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	A2 Andere Intervention
2)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225	A2 Andere Intervention
3)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133	A5 Keine RCT
4)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490	A5 Keine RCT
5)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer.	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621	
6)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020	A5 Keine RCT
7)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946	A2 Andere Intervention
8)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231	A1 Andere Patientenpopulation
9)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004	A2 Andere Intervention
10)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	A5 Keine RCT
11)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795	A2 Andere Intervention
12)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334	A2 Andere Intervention
13)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725	A5 Keine RCT
14)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients.	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530	
15)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174	A2 Andere Intervention
16)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439	A1 Andere Patientenpopulation
17)	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997	A1 Andere Patientenpopulation
18)	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328	A3 Andere Vergleichstherapie
19)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563	A2 Andere Intervention
20)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcnestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284957	A2 Andere Intervention
21)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	A2 Andere Intervention
22)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616587	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703466	A2 Andere Intervention
24)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763604	A5 Keine RCT
25)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846583	A1 Andere Patientenpopulation
26)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	A5 Keine RCT
27)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939897	A3 Andere Vergleichstherapie
28)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979508	A1 Andere Patientenpopulation
29)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988114	A2 Andere Intervention
30)	NCT04030728	Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030728	A5 Keine RCT
31)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04031885	A3 Andere Vergleichstherapie
32)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088032	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33)	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158362	A3 Andere Vergleichstherapie
34)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188548	A2 Andere Intervention
35)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227327	A2 Andere Intervention
36)	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256941	A3 Andere Vergleichstherapie
37)	NCT04293393	Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04293393	A2 Andere Intervention
38)	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305236	A5 Keine RCT
39)	NCT04305834	Abemaciclib Monotherapy in Treating Older Patients With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305834	A2 Andere Intervention
40)	NCT04316169	Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316169	A5 Keine RCT
41)	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351230	A1 Andere Patientengruppe
42)	NCT04352777	Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352777	
43)	NCT04432454	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432454	A2 Andere Intervention
44)	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04481113	A2 Andere Intervention
45)	NCT04514159	A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514159	A2 Andere Intervention
46)	NCT04523857	ABemacicliB, HydroxYchloroquine, or the Combination to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523857	A2 Andere Intervention
47)	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04565054	A1 Andere Patientenpopulation
48)	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584853	A1 Andere Patientenpopulation
49)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724	A2 Andere Intervention
50)	NCT04603183	ABemaciclib, ET ± paclItaxel in aGgressive HR+/HER2- MBC trIaL. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603183	A3 Andere Vergleichstherapie
51)	NCT04614194	Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614194	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52)	NCT04660435	To Identify Primary Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660435	A5 Keine RCT
53)	NCT04681768	Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681768	A5 Keine RCT
54)	NCT04707196	A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707196	A5 Keine RCT
55)	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752332	A1 Andere Patientenpopulation
56)	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2-Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791384	A2 Andere Intervention
57)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759	A2 Andere Intervention
58)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852081	A5 Keine RCT
59)	NCT04920708	Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920708	A3 Andere Vergleichstherapie
60)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542	A2 Andere Intervention
61)	NCT04925856	Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925856	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62)	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964934	A2 Andere Intervention
63)	NCT04985058	Real-world Data in Patients With Advanced Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985058	A5 Keine RCT
EU-CTR			
64)	2013-005548-27	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27	A5 Keine RCT
65)	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18	A2 Andere Intervention
66)	2014-004010-28	A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28	A5 Keine RCT
67)	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Mo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75	A2 Andere Intervention
68)	2015-003400-24	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	A5 Keine RCT
70)	2016-000288-18	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18	A2 Andere Intervention
71)	2016-004362-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26	A1 Andere Patientenpopulation
72)	2017-000690-36	A Phase ½ Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal [...] EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000690-36/	A2 Andere Intervention
73)	2017-002334-23	Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23	A2 Andere Intervention
74)	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Br [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001853-28	A2 Andere Intervention
75)	2019-000260-14	Open-label, randomized, multicenter, phase III study, comparing standard chemotherapy to standard combination of endocrine therapy with Abemaciclib as initial Metastatic treatment among patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum:	A3 Andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000260-14	
76)	2019-000510-11	A Phase 2, open label, multicenter, single arm trial evaluating the activity and safety of Abemaciclib + Aromatase Inhibitors (AIs) after 1 st -line treatment with High-Dose Fulvestrant in Hormone-Re [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000510-11	A5 Keine RCT
77)	2019-001334-34	Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer >= 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34	A2 Andere Intervention
78)	2019-001488-60	A randomized, controlled, open-label, phase-III trial on Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus stand [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001488-60	A1 Andere Patientenpopulation
79)	2019-002123-15	Phase II, randomized, open-label, international, multicenter study to compare efficacy of standard chemotherapy vs. letrozole plus abemaciclib as neoadjuvant therapy in HR-positive/HER2-negative hi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002123-15	A2 Andere Intervention
80)	2019-003581-41	EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003581-41	A2 Andere Intervention
81)	2019-003897-24	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003897-24	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82)	2020-001648-24	randomized, 2-arm, open-label, phase II study of abemaciclib combined with endocrine therapy (letrozole or fulvestrant) with or without a short course of induction chemotherapy with paclitaxel as f [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001648-24	A3 Andere Vergleichstherapie
83)	2020-004035-24	eMonarcHER: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk, Node-Positive, HR+, HER2+ Early Brea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004035-24	A1 Andere Patientengruppe
84)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17	A2 Andere Intervention
ICTRP			
85)	CTRI/2017/10/010017	Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017	A1 Andere Patientengruppe
86)	CTRI/2020/12/030021	Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030021	A5 Keine RCT
87)	DRKS00010829	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Anastrozole to Those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy With Abemaciclib in Combination With Anastrozole in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829	A2 Andere Intervention
88)	DRKS00010829	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Anastrozole to Those of Abemaciclib	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy With Abemaciclib in Combination With Anastrozole in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829	
89)	DRKS00011457	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011457	A1 Andere Patientenpopulation
90)	DRKS00011457	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011457	A1 Andere Patientenpopulation
91)	EUCTR2014-005042-21-BE	A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-BE	A1 Andere Patientenpopulation
92)	EUCTR2014-005042-21-ES	A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-ES	A1 Andere Patientenpopulation
93)	EUCTR2015-003400-24-BE	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-BE	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94)	EUCTR2015-003400-24-ES	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES	A1 Andere Patientenpopulation
95)	EUCTR2015-003400-24-GB	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-GB	A1 Andere Patientenpopulation
96)	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A5 Keine RCT
97)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	A5 Keine RCT
98)	EUCTR2016-000288-18-AT	A Study of Abemaciclib Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000288-18-AT	A2 Andere Intervention
99)	EUCTR2016-002218-36-GB	A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-GB	A1 Andere Patientenpopulation
100)	EUCTR2016-002218-36-HU	A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-HU	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101)	EUCTR2016-004362-26-DE	A study to compare treatment after surgery of abemaciclib combined with standard endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with early stage breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE	A1 Andere Patientenpopulation
102)	EUCTR2016-004537-25-FR	ABORL - A Phase II trial aiming to evaluate the clinical interest of ABEMACICLIB in patients with locally advanced/metastatic head and neck cancer harboring an homozygous deletion of CDKN2A, and/or an amplification of CCND1 and/or of CDK6 refractory to standards treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004537-25-FR	A1 Andere Patientenpopulation
103)	EUCTR2017-000123-28-BE	Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-BE	A1 Andere Patientenpopulation
104)	EUCTR2017-000123-28-FR	Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-FR	A1 Andere Patientenpopulation
105)	EUCTR2017-003353-41-GB	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) Including the following treatment arms: MiST 1 rucaparib MiST 2 abemaciclib MiST 3 pembrolizumab in combination with bemcentinib MiST 4 atezolizumab in combination with bevacizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003353-41-GB	A1 Andere Patientenpopulation
106)	EUCTR2018-001853-28-ES	A Study Investigating the Impact of Food on Tolerability of Abemaciclib for Patients with Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001853-28-ES	A2 Andere Intervention
107)	EUCTR2019-001334-34-ES	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-ES	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108)	EUCTR2019-001334-34-FR	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-FR	A2 Andere Intervention
109)	EUCTR2019-001488-60-DE	Adjuvant Therapy comparing standard endocrine therapy combined with abemaciclib versus standard adjuvant therapy in (clinical or genomic) high risk, hormone receptor positive and HER2 receptor negative, early breast cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001488-60-DE	A1 Andere Patientengruppe
110)	EUCTR2019-003897-24-GB	POETIC-A: PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003897-24-GB	A1 Andere Patientengruppe
111)	ISRCTN17281696	Impact of abemaciclib on patients' roles and responsibilities. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17281696	A5 Keine RCT
112)	JPRN-JapicCTI-132382	A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132382	A5 Keine RCT
113)	JPRN-JapicCTI-142683	JUNIPER : A randomized Phase 3 study of abemaciclib plus best supportive care versus erlotinib plus best supportive care in patients with Stage IV NSCLC with a detectable KRAS mutation who have progressed after platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142683	A1 Andere Patientengruppe
114)	JPRN-JapicCTI-142749	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142749	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115)	JPRN-JapicCTI-173611	Phase I study of xentuzumab and abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173611	A5 Keine RCT
116)	JPRN-JapicCTI-173668	I3Y-MC-JPCF. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173668	A1 Andere Patientenpopulation
117)	JPRN-JapicCTI-194782	Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer(WJOG11418B Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194782	A2 Andere Intervention
118)	JPRN-JapicCTI-194782	Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer(WJOG11418B Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194782	A2 Andere Intervention
119)	JPRN-jRCT2041210026	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210026	A1 Andere Patientenpopulation
120)	JPRN-jRCTs031190154	Phase II study of Trimebutine maleate and probiotics for Abemaciclib-induced diarrhea in patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190154	A2 Andere Intervention
121)	JPRN-jRCTs031190154	Phase II study of Trimebutine maleate and probiotics for Abemaciclib-induced diarrhea in patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190154	A2 Andere Intervention
122)	JPRN-jRCTs031210129	abemaciclib rechallenge upon progression to abemaciclib combination therapies for ER-positive metastatic breast cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210129	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123)	JPRN-UMIN000036970	Biomarker analysis: Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer (NEWFLAME) WJOG11418B-TR. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036970	A5 Keine RCT
124)	JPRN-UMIN000037395	Prospective Cohort Study of Endocrine Therapy with Abemaciclib for Chemotherapy-Treated Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037395	A5 Keine RCT
125)	JPRN-UMIN000038806	Observational Study of Drug-Induced Lung Injury Caused by Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038806	A5 Keine RCT
126)	JPRN-UMIN000040357	Nested Case Control Study of Abemaciclib-induced Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040357	A5 Keine RCT
127)	JPRN-UMIN000043149	The Real-World Data of Treatment with Abemaciclib for HR-positive HER2-negative Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043149	A5 Keine RCT
128)	KCT0003443	Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003443	A1 Andere Patientengruppe
129)	KCT0004338	Phase II Study of Abemaciclib plus Trastuzumab biosimilar(Herzuma®) ± Fulvestrant in Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer in Brain who Progressed after HER2 directed Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004338	A1 Andere Patientengruppe
130)	KCT0005293	A phase IB/II study of abemaciclib with paclitaxel for CDK4/6 pathway activated tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005293	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131)	NCT01394016	A Phase 1 Study of LY2835219 In Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394016	A5 Keine RCT
132)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225	A2 Andere Intervention
133)	NCT01739309	Study of LY2835219 for Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739309	A1 Andere Patientenpopulation
134)	NCT01913314	A Study of Carbon-14-Labeled LY2835219 (¹⁴ C-LY2835219) in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913314	A1 Andere Patientenpopulation
135)	NCT02014129	A Study of LY2835219 in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014129	A2 Andere Intervention
136)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133	A5 Keine RCT
137)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133	A5 Keine RCT
138)	NCT02059148	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059148	A1 Andere Patientenpopulation
139)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	A1 Andere Patientenpopulation
140)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
141)	NCT02117648	A Study of LY2835219 in Participants With Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117648	A5 Keine RCT
142)	NCT02152631	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152631	A1 Andere Patientengruppe
143)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621	A2 Andere Intervention
144)	NCT02256267	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256267	A1 Andere Patientengruppe
145)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020	A5 Keine RCT
146)	NCT02327143	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327143	A1 Andere Patientengruppe
147)	NCT02387814	A Study of Abemaciclib in Participants With Varying Degrees of Liver Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387814	A5 Keine RCT
148)	NCT02411591	A Study of Necitumumab and Abemaciclib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411591	A1 Andere Patientengruppe
149)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946	A2 Andere Intervention
150)	NCT02450539	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450539	A1 Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151)	NCT02482935	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Healthy Participants With and Without Food. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482935	A1 Andere Patientengruppe
152)	NCT02644460	Abemaciclib in Children With DIPG or Recurrent/Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644460	A1 Andere Patientengruppe
153)	NCT02672423	A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672423	A1 Andere Patientengruppe
154)	NCT02677844	A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677844	A1 Andere Patientengruppe
155)	NCT02688088	A Study of Abemaciclib in Participants With Cancer That is Advanced or Has Spread to Another Part(s) of the Body. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02688088	A5 Keine RCT
156)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A5 Keine RCT
157)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A5 Keine RCT
158)	NCT02745769	A Study in Advanced Cancers Using Ramucirumab (LY3009806) and Other Targeted Agents. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745769	A2 Andere Intervention
159)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004	A2 Andere Intervention
160)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795	A2 Andere Intervention
162)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334	A2 Andere Intervention
163)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725	A5 Keine RCT
164)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530	A1 Andere Patientenpopulation
165)	NCT02846987	Study of Abemaciclib in Dedifferentiated Liposarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846987	A1 Andere Patientenpopulation
166)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857270	A2 Andere Intervention
167)	NCT02884089	A Study of the Effect of Abemaciclib on Metformin and Iohexol in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884089	A1 Andere Patientenpopulation
168)	NCT02919696	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Native Chinese Participants With Advanced and/or Metastatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919696	A2 Andere Intervention
169)	NCT02981342	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Previously Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981342	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
170)	NCT02981940	A Study of Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981940	A1 Andere Patientengruppe
171)	NCT02981940	A Study of Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981940	A1 Andere Patientengruppe
172)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174	A2 Andere Intervention
173)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174	A2 Andere Intervention
174)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439	A1 Andere Patientengruppe
175)	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155997	A1 Andere Patientengruppe
176)	NCT03220646	The Purpose of This Study is to Test Any Good and Bad Effects of a Study Drug Called Abemaciclib (LY2835219) in Patients With Recurrent Brain Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220646	A5 Keine RCT
177)	NCT03220646	Abemaciclib (LY2835219) in Patients With Recurrent Primary Brain Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220646	A5 Keine RCT
178)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	
179)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	A2 Andere Intervention
180)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284957	A2 Andere Intervention
181)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven UMBrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250	A1 Andere Patientenpopulation
182)	NCT03310879	Study of the CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib in Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Genes Encoding D-type Cyclins or Amplification of CDK4 or CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310879	A5 Keine RCT
183)	NCT03310879	Study of the CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib in Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Genes Encoding D-type Cyclins or Amplification of CDK4 or CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310879	A5 Keine RCT
184)	NCT03339843	Multorgan Metabolic Imaging Response Assessment of Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339843	A5 Keine RCT
185)	NCT03356223	Evaluation of ABEMACICLIB Monotherapy in Patients With Locally Advanced/Metastatic Head and Neck Cancer After Failure of Platinum and Cetuximab or Anti-EGFR-based Therapy and Harboring an Homozygous Deletion of CDKN2A, and/or an Amplification of CCND1 and/or of CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356223	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186)	NCT03356223	Evaluation of ABEMACICLIB Monotherapy in Patients With Locally Advanced/Metastatic Head and Neck Cancer After Failure of Platinum and Cetuximab or Anti-EGFR-based Therapy and Harboring an Homozygous Deletion of CDKN2A, and/or an Amplification of CCND1 and/or of CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356223	A1 Andere Patientenpopulation
187)	NCT03356587	A Biomarker-driven, Open Label, Single Arm, Multicentre Phase II Study of Abemaciclib in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Failed to Platinum-based Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356587	A1 Andere Patientenpopulation
188)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425838	A2 Andere Intervention
189)	NCT03531645	Fulvestrant Plus Abemaciclib in Women With Advanced Non-Steroidal Aromatase Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531645	A1 Andere Patientenpopulation
190)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616587	A2 Andere Intervention
191)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616587	A2 Andere Intervention
192)	NCT03643510	Evaluating Cancer Response to Treatment With Abemaciclib and Fulvestrant in Women With Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643510	A1 Andere Patientenpopulation
193)	NCT03655444	Abemaciclib + Nivolumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma That Progressed or Recurred Within Six Months After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655444	A1 Andere Patientenpopulation
194)	NCT03675893	Abemaciclib With Letrozole in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675893	
195)	NCT03675893	Abemaciclib With Letrozole in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675893	A1 Andere Patientenpopulation
196)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703466	A2 Andere Intervention
197)	NCT03706365	A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone With or Without Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706365	A1 Andere Patientenpopulation
198)	NCT03732703	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	A1 Andere Patientenpopulation
199)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763604	A5 Keine RCT
200)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763604	A5 Keine RCT
201)	NCT03781960	Abemaciclib and Nivolumab for Subjects With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781960	A1 Andere Patientenpopulation
202)	NCT03837821	(CLONEVO): Cell cycLe inhibiON to Target the EVolution of UrOthelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837821	A1 Andere Patientenpopulation
203)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583	A1 Andere Patientenpopulation
204)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum:	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	
205)	NCT03891784	Abemaciclib in Treating Patients With Advanced, Refractory, and Unresectable Digestive System Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891784	A1 Andere Patientenpopulation
206)	NCT03905889	A Study of Abemaciclib in Combination With Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905889	A1 Andere Patientenpopulation
207)	NCT03938337	Clinical Trial of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03938337	A1 Andere Patientenpopulation
208)	NCT03938337	Abemaciclib and Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03938337	A1 Andere Patientenpopulation
209)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939897	A3 Andere Vergleichstherapie
210)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939897	A3 Andere Vergleichstherapie
211)	NCT03969706	Abemaciclib in Patients With Oligodendroglioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969706	A1 Andere Patientenpopulation
212)	NCT03969706	Abemaciclib in Patients With Oligodendroglioma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969706	A1 Andere Patientenpopulation
213)	NCT03979508	A Breast Cancer Genome Guided Therapy Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979508	A1 Andere Patientenpopulation
214)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979508	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988114	A2 Andere Intervention
216)	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994796	A5 Keine RCT
217)	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994796	A5 Keine RCT
218)	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448	A1 Andere Patientenpopulation
219)	NCT04003896	A Study to Evaluate Abemaciclib in Advanced Biliary Tract Carcinoma Who Failed Prior First Line Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003896	A1 Andere Patientenpopulation
220)	NCT04003896	A Study to Evaluate Abemaciclib in Advanced Biliary Tract Carcinoma Who Failed Prior First Line Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003896	A1 Andere Patientenpopulation
221)	NCT04010357	Targeted Therapy With CDK4/6 Inhibitors in Chemo-Refractory, Rb Wild-Type Extensive SCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010357	A1 Andere Patientenpopulation
222)	NCT04030728	Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04030728	A5 Keine RCT
223)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04031885	A3 Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
224)	NCT04040205	Abemaciclib for Bone and Soft Tissue Sarcoma With Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Pathway Alteration. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040205	A1 Andere Patientengruppe
225)	NCT04049227	Abemaciclib and Letrozole in Treating Patients With Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049227	A1 Andere Patientengruppe
226)	NCT04049227	Abemaciclib and Letrozole in Treating Patients With Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049227	A1 Andere Patientengruppe
227)	NCT04071262	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071262	A2 Andere Intervention
228)	NCT04071262	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071262	A2 Andere Intervention
229)	NCT04074785	Pilot Study of Abemaciclib With Bevacizumab in Recurrent Glioblastoma Patients With Loss of CDKN2A/B or Gain or Amplification of CDK4/6. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074785	A1 Andere Patientengruppe
230)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088032	A1 Andere Patientengruppe
231)	NCT04118036	Abemaciclib + Pembrolizumab In Glioblastoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118036	A1 Andere Patientengruppe
232)	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158362	A3 Andere Vergleichstherapie
233)	NCT04165031	A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2021.	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165031	
234)	NCT04169074	Modulation of the Tumor Microenvironment by Abemaciclib in Operable HPV-Negative Head and Neck Cancer (HNC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169074	A1 Andere Patientengruppe
235)	NCT04169074	Modulation of the Tumor Microenvironment by Abemaciclib in Operable HPV-Negative Head and Neck Cancer (HNC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169074	A1 Andere Patientengruppe
236)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188548	A2 Andere Intervention
237)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188548	A2 Andere Intervention
238)	NCT04220892	Pilot Study of Pembrolizumab Combined With Pemetrexed or Abemaciclib for High Grade Glioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220892	A1 Andere Patientengruppe
239)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04227327	A2 Andere Intervention
240)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04227327	A2 Andere Intervention
241)	NCT04238819	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Temozolomide and Irinotecan and Abemaciclib in Combination With Temozolomide in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238819	A2 Andere Intervention
242)	NCT04238819	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Temozolomide and Irinotecan and Abemaciclib in Combination With Temozolomide in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021].	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238819	
243)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256941	A3 Andere Vergleichs-therapie
244)	NCT04272645	Abemaciclib With or Without Atezolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272645	A1 Andere Patienten-population
245)	NCT04293393	Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04293393	A2 Andere Intervention
246)	NCT04298983	Abemaciclib in Combination With Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298983	A1 Andere Patienten-population
247)	NCT04298983	Abemaciclib in Combination With Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298983	A1 Andere Patienten-population
248)	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305236	A5 Keine RCT
249)	NCT04305834	Abemaciclib Monotherapy in Treating Older Patients With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305834	A2 Andere Intervention
250)	NCT04316169	Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316169	A5 Keine RCT
251)	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351230	A1 Andere Patienten-population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
252)	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351230	A1 Andere Patientengruppe
253)	NCT04352777	Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352777	A5 Keine RCT
254)	NCT04391595	LY3214996 Plus Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391595	A1 Andere Patientengruppe
255)	NCT04393285	Abemaciclib and Letrozole to Treat Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393285	A1 Andere Patientengruppe
256)	NCT04393285	Abemaciclib and Letrozole to Treat Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393285	A1 Andere Patientengruppe
257)	NCT04408924	Abemaciclib (LY2835219) in Men With Heavily Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408924	A1 Andere Patientengruppe
258)	NCT04408924	Abemaciclib (LY2835219) in Men With Heavily Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408924	A1 Andere Patientengruppe
259)	NCT04432454	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432454	A2 Andere Intervention
260)	NCT04432454	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432454	A2 Andere Intervention
261)	NCT04469764	Abemaciclib for the Treatment of Recurrent Ovarian or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469764	A1 Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
262)	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04481113	A2 Andere Intervention
263)	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04481113	A2 Andere Intervention
264)	NCT04514159	A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514159	A2 Andere Intervention
265)	NCT04523857	ABemacicliB, HydroxYchloroquine, or the Combination to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523857	A2 Andere Intervention
266)	NCT04534283	A Basket Trial of an ERK1/2 Inhibitor (LY3214996) in Combination With Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534283	A2 Andere Intervention
267)	NCT04545710	Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710	A1 Andere Patientenpopulation
268)	NCT04552769	Abemaciclib in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552769	A1 Andere Patientenpopulation
269)	NCT04552769	Abemaciclib in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552769	A1 Andere Patientenpopulation
270)	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04565054	A1 Andere Patientenpopulation
271)	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021].	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04584853	
272)	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04584853	A1 Andere Patientenpopulation
273)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585724	A2 Andere Intervention
274)	NCT04594005	CDK4/6 Tumor, Abemaciclib, Paclitaxel. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04594005	A2 Andere Intervention
275)	NCT04594005	CDK4/6 Tumor, Abemaciclib, Paclitaxel. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04594005	A2 Andere Intervention
276)	NCT04603183	Abemaciclib, Endocrine Therapy ± Paclitaxel in Aggressive Hormone Receptor (HR)[+]/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)[-] Metastatic Breast Cancer (MBC) Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603183	A3 Andere Vergleichstherapie
277)	NCT04603183	Abemaciclib, ET ± paclitaxel in aggressive HR+/HER2- MBC trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603183	A3 Andere Vergleichstherapie
278)	NCT04614194	Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614194	A2 Andere Intervention
279)	NCT04616183	LY3214996 and Cetuximab Alone or in Combination With Abemaciclib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616183	A1 Andere Patientenpopulation
280)	NCT04627064	ABEMA Alone or in COMBO With MK-6482. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04627064	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
281)	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239	A1 Andere Patientengruppe
282)	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239	A1 Andere Patientengruppe
283)	NCT04681768	Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04681768	A5 Keine RCT
284)	NCT04707196	A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707196	0
285)	NCT04707196	A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707196	0
286)	NCT04750928	Cyclin-Dependent Kinase (CDK)4/6 Inhibitor Abemaciclib for Neurofibromatosis Type I (NF1) Related Atypical Neurofibromas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750928	A1 Andere Patientengruppe
287)	NCT04750928	Cyclin-Dependent Kinase (CDK)4/6 Inhibitor Abemaciclib for Neurofibromatosis Type I (NF1) Related Atypical Neurofibromas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750928	A1 Andere Patientengruppe
288)	NCT04751929	Abemaciclib With or Without Atezolizumab for mCRPC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04751929	A1 Andere Patientengruppe
289)	NCT04751929	Abemaciclib With or Without Atezolizumab for mCRPC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04751929	A1 Andere Patientengruppe
290)	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752332	A1 Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
291)	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752332	A1 Andere Patientenpopulation
292)	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2-Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791384	A2 Andere Intervention
293)	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801966	A5 Keine RCT
294)	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801966	A5 Keine RCT
295)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802759	A2 Andere Intervention
296)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802759	A2 Andere Intervention
297)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04852081	A5 Keine RCT
298)	NCT04921904	Abemaciclib Plus Ramucirumab for Esophageal/Gastroesophageal Junction Ca. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04921904	A1 Andere Patientenpopulation
299)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923542	A2 Andere Intervention
300)	NCT04941274	Abemaciclib in Patients With HIV-associated and HIV-negative Kaposi Sarcoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021].	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941274	
301)	NTR6494	Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6494	A2 Andere Intervention

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 4-107 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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte (Placebo+Fulvestrant), doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung vom 12.01.2015:</p> <p>Die ursprüngliche Startdosis betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment vom 12.01.2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der Studie MONARCH-2 sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits 121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden.</p> <p>Änderung vom 30.03.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Aufnahme von endokrin-naiven Patienten • Aktualisierung der Fallzahl von endokrin vorbehandelten Patienten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung möglichst mit Biopsie zur Bewertung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status. <ul style="list-style-type: none"> • Um das Kriterium einer Hormonrezeptor-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (ER und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie). • Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf der Brustkrebs keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie festgestellt, aufweisen.</p> <p>2. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit Heilungsabsicht. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert während (neo)adjuvanter Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten. • Rezidiert innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten. • Rezidiert mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie und anschließend rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. • De novo metastasierte Erkrankung und dann rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. <p>3. Postmenopausaler Status durch operative/natürliche Menopause oder Ovarialsuppression (begonnen mindestens 28 Tage vor Tag 1 von Zyklus 1) mittels eines Gonadotropin-releasing Hormon Agonisten wie Goserelin. Postmenopausaler Status ist definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige bilaterale Oophorektomie • Alter ≥ 60 Jahre • Alter < 60 Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe (bedingt durch Tamoxifen, Toremifen, Ovarialsuppression oder Chemotherapie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol müssen im postmenopausalen Bereich liegen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Negativer Serum-Schwangerschaftstest zu Baseline (innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung) und Zustimmung zu medizinisch anerkannter Empfängnisverhütung während der Studie und weiterer 12 Wochen nach der letzten Abemaciclib-Dosis, wenn der postmenopausale Status durch einen GnRH-Antagonist herbeigeführt wurde. 5. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v.1.1: <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung • Nicht messbare Erkrankung, die nur die Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente. 6. ECOG-PS ≤ 1. 7. Angemessene Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • hämatologisch: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ und Hämoglobin ≥ 8 g/dL • hepatisch: Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, ALT und AST $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasen) • renal: Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ 8. Beendigung der vorhergehenden Tumorthherapie (inkl. Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) mindestens 21 Tage für myelosuppressive Agenzien, mindestens 14 Tagen für nicht-myelosuppressive Agenzien vor der ersten Abemaciclib-Dosis; akute Wirkungen der vorhergehenden Therapie sind abgeklungen (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie). 9. Weiblich und ≥ 18 Jahre. 10. Fähigkeit, Kapseln zu schlucken. 11. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten. 12. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gleichzeitige Anwendung eines experimentellen Wirkstoffs im Rahmen einer klinischen Studie oder Teilnahme an jeglicher anderen Art medizinischer Forschung, die aus wissenschaftlicher oder klinischer Sicht als nicht mit dieser Studie vereinbar gesehen wird. Nimmt die Patientin aktuell an einer Studie zu einem Medizinprodukt teil, muss die Zustimmung des Prüfarztes und des für klinische Forschung zuständigen Arztes bei Lilly eingeholt werden. 2. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist gekennzeichnet nicht nur durch das bloße Vorhandensein von viszeralen Metastasen, sondern beinhaltet auch schwere Organ-Dysfunktion, festgestellt anhand von Symptomen und Anzeichen, Laboruntersuchungen und raschem Progress der Erkrankung. 3. Behandlung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel in den vergangenen 14 (nicht myelosuppressiv) bzw. 21 (myelosuppressiv) Tagen. 4. Impfung gegen Gelbfieber innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 5. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung damit die postoperative Heilung der Operationswunde stattfinden kann. 6. Eine der folgenden Krankheiten oder Symptome in den vergangenen 12 Monaten: kardiovaskulär bedingte Synkope, Kammertachykardie, Kammerflimmern, plötzlicher Herzstillstand. 7. Vorbestehende, schwerwiegende Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme verbietet. 8. Inflammatorisches Mammakarzinom oder andere maligne Erkrankung in der Anamnese (Ausnahme: weißer Hautkrebs oder CIS der Zervix uteri), der nicht seit mindestens drei Jahren ohne Behandlung in Remission ist. 9. Autologe oder allogene Stammzelltransplantation. 10. Aktive bakterielle Infektion, Pilzinfektion oder erkennbare Virusinfektion. 11. Schwangerschaft oder Stillzeit. 12. Klinischer Nachweis oder Vorgeschichte von systemischen Metastasen des Zentralnervensystems. 13. Frühere (neo-) adjuvante endokrine Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall ≤ 12 Monate nach Beendigung der Behandlung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, Everolimus oder einem CDK4- oder CDK6 Inhibitor.</p> <p>15. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den RANK-L richten (z. B. Denosumab) <7 Tage vor Randomisierung.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 19 Ländern an 145 Zentren durchgeführt.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 150 mg (vor dem Amendment vom 12.01.2015: 200 mg, siehe Item 3b „relevante Änderungen“)</p> <p>Abemaciclib alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.</p> <p>Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.</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 Zielkriterium:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Brustkrebs.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtüberlebensrate nach 1, 2, und 3 Jahren • Objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung ≥ 6 Monate); • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D) • Pharmakokinetik von Abemaciclib, dessen Metaboliten und Fulvestrant <p><u>Exploratives Zielkriterium:</u> Untersuchung der Veränderung der Tumorgröße</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das anfängliche Protokoll sah eine Fallzahl von 450 Patientinnen vor. Da die Dosis von 200 mg Q12H auf 150 mg Q12H reduziert wurde, wurde eine zusätzliche Sicherheitsanalyse unter den Patientinnen durchgeführt, die von Beginn an die Behandlung mit 150 mg Q12H erhielten. Da zum Zeitpunkt der Änderung bereits 180 Patientinnen an der Studie mit einer anfänglichen Dosis von 200 mg Q12H teilnahmen und die Aufnahme zur Studie so lange möglich war, bis 450 Patientinnen mit einer Dosis von 150 mg Q12H in der Studie waren, ergab sich eine Fallzahl von 450+180=630 Patientinnen.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überlebens aufzunehmen. Es waren eine Interimanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant. Die Interimanalyse war durchzuführen, wenn ungefähr 265 (70% der geplanten 378) Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren. Die Durchführung der finalen Analyse war nach 378 Ereignissen objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache geplant. Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0.703 führt die Stichprobengröße von 378 zu einer statistischen Power von mehr als 90%, um die Überlegenheit des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarms Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber dem Behandlungsarm Placebo+Fulvestrant zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Sicherheits-Interimanalysen</u> Während der Studie wurden alle drei Monate Sicherheits-Interimanalysen durchgeführt. Die erste Sicherheits-Interimanalyse wurde einen Monat nachdem der 90. Patient in die Studie aufgenommen wurde, durchgeführt. Die Sicherheits-Interimanalysen wurden durchgeführt, um das Sicherheitsprofil der Kombination Abemaciclib mit Fulvestrant zu bewerten.</p> <p><u>Wirksamkeits-Interimanalysen</u> <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Eine Interimanalyse nach 265 Ereignissen (Progression bzw. Tod) geplant. <u>Gesamtüberleben:</u> drei Interimanalysen und eine finale Analyse waren geplant.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Interimanalyse: Soll zum Zeitpunkt der Interimanalyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. • 2. Interimanalyse: Sofern das Gesamtüberleben zur ersten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die zweite Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens (378 Ereignisse Progression bzw. Tod) erfolgen. • 3. Interimanalyse: Sofern Gesamtüberleben zur zweiten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die dritte Interimanalyse bei 331 Todesfällen erfolgen. • Finale Analyse: Sofern Gesamtüberleben zur dritten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die finale Analyse bei 441 Todesfällen erfolgen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Stratifizierte Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Prüfarzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyse Set. In diesem sind alle Patienten enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patienten werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt.</p> <p>Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder nicht-steroidale Aromatasehemmer erhalten haben.</p> <p>Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patienten, die ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben.</p> <p>Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben.</p> <p>Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • Startdosis (200 mg vs. 150 mg) • Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika, Asien, Europa) • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere) • Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
Resultate		
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	Abemaciclib+Fulvestrant: a) 446 b) 441 c) 446 Placebo+Fulvestrant: a) 223 b) 223 c) 223
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	<u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 14.02.2017 (Datenschnitt für die Primäranalyse) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie protokollgemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CIS: Carcinoma in situ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ER: Östrogenrezeptor; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; Q12H: Alle 12 Stunden; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT-Analyse-Set: Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set; ULN: Upper Limit of Normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

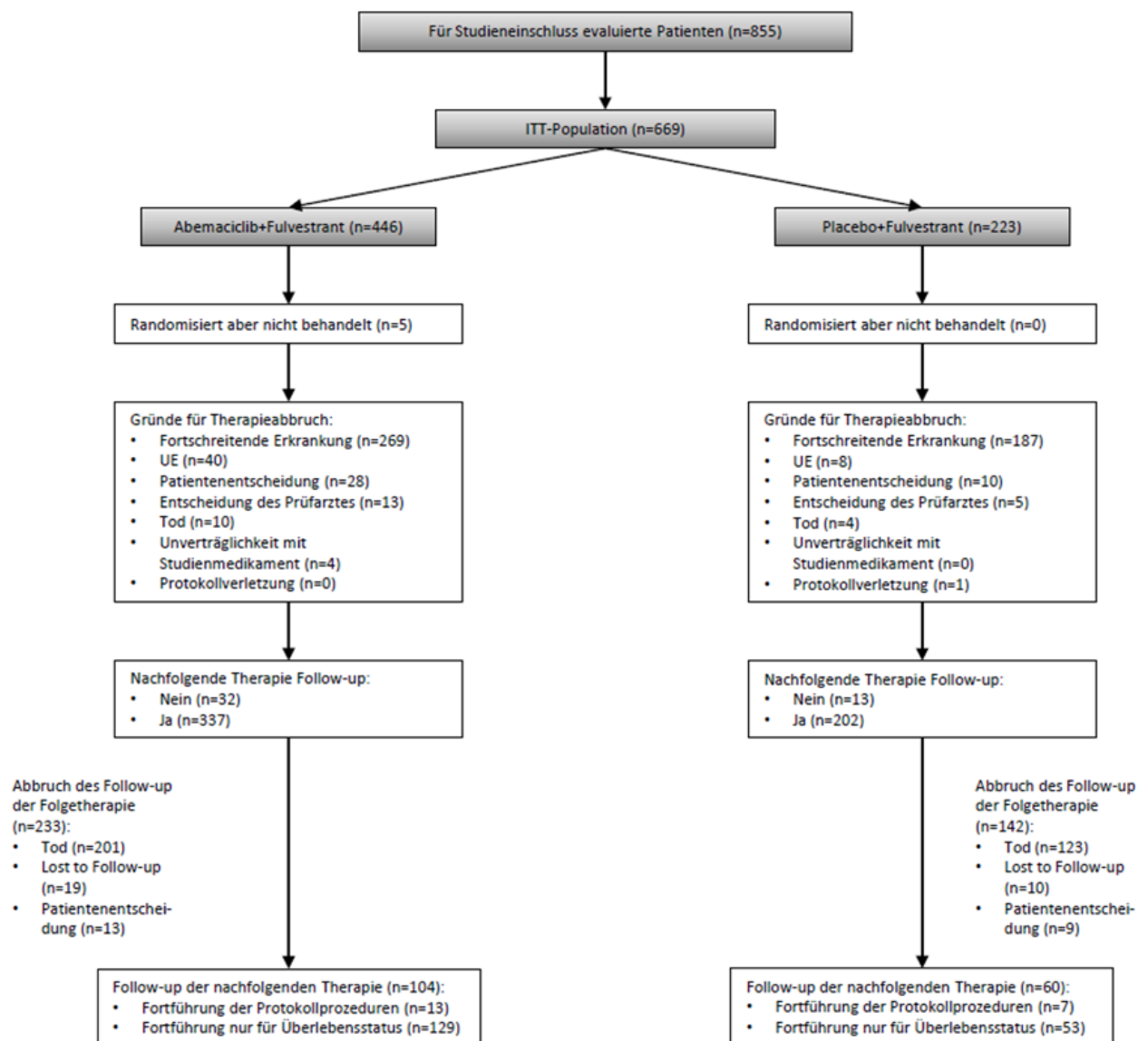


Abbildung 4-145: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-plus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) und Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasierten Brustkrebs.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte (Placebo+Fulvestrant), doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung vom 05.12.2016: Erhöhung der Häufigkeit der Laboranalysen während des 2. Zyklus, Tag 15 entsprechend der Sicherheitsupdates bzgl. Leber. Aktualisierung der Definition des Prüfmedikaments und des Produkttexts. Nach der Protokolländerung wurde die Beschreibung, dass IWRS einem Patienten nach dem Erhalt der Einverständniserklärung eine Patientenummer zuweist, gelöscht, da diese Zuweisung durch die IWRS nicht mehr stattfindet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung möglichst mit Biopsie zur Bewertung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status. <ul style="list-style-type: none"> • Um das Kriterium einer Hormonrezeptor-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (ER und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie). • Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein. <p>Kriterium 2(a) oder 2(b) muss erfüllt werden. Patienten, bei denen das Kriterium 2(a) erfüllt ist,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden in die Kohorte A aufgenommen, beim zutreffen von 2(b) werden diese in die Kohorte B aufgenommen.</p> <p>2(a). Lokoregionär rezidivierende Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit Heilungsabsicht oder metastasierte Erkrankung. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie oder während adjuvanter endokriner Therapie (außer mit Letrozol oder Anastrozol), keine vorhergehende endokrine Therapie für lokoregionär rezidivierende oder metastasierte Erkrankung erhalten. • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie (oder ohne adjuvanter endokriner Therapie) und ohne vorhergehende endokrine Therapie für lokoregionär rezidivierende oder metastasierte Erkrankung (ursprüngliche adjuvante endokrine Therapie für lokalisierte Erkrankung konnte eine Antiöstrogen- oder Aromatasehemmertherapie beinhalten. Die Patientinnen konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie weniger als 2 Wochen mit NSAI vor Screening behandelt wurden und mit einem Abbruch der NSAI-Therapie vor Studienbeginn einverstanden waren). • De novo metastasierte Erkrankung und ohne vorhergehende endokrine Therapie. <p>2(b). Lokoregionär rezidivierende Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit Heilungsabsicht oder metastasierte Erkrankung. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) während neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie mit Letrozol oder Anastrozol, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten. • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie mit Letrozol oder Anastrozol, keine weitere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>endokrine Therapie seit Progression erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie und anschließend rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. • De novo metastasierte Erkrankung und dann rezidiert (radiologisch nachgewiesen) nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. <p>3. Postmenopausaler Status, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige bilaterale Oophorektomie • Alter ≥ 60 Jahre • Alter < 60 Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe bedingt durch Tamoxifen, Toremifen, oder Ovarialsuppression) für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol muss im postmenopausalen Bereich liegen. <p>4. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v.1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung • Nicht messbare Erkrankung, die nur die Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente. <p>5. ECOG-PS ≤ 1.</p> <p>6. Angemessene Organfunktion</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Weiblich und ≥ 18 Jahre. 8. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist gekennzeichnet nicht nur durch das bloße Vorhandensein von viszeralen Metastasen, sondern beinhaltet auch schwere Organ-Dysfunktion, festgestellt anhand von Symptomen und Anzeichen, Laboruntersuchungen und raschen Progress der Erkrankung. 2. Inflammatorisches Mammakarzinom 3. Klinischer Nachweis oder Vorgeschichte von Metastasen des Zentralnervensystems. 4. Vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant gegen lokale Erkrankung) gegen lokoregionär rezidivierende oder metastatische Erkrankung 5. Vorhergehende Behandlung mit Fulvestrant oder Everolimus (betrifft nur Kohorte B) 6. Behandlung mit einem CDK4- oder CDK6 Inhibitor (oder Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem CDK4- oder CDK6 Inhibitor, die noch verblindet ist). 7. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den RANK-L richten <7 Tage vor Randomisierung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 4 Ländern an 45 Zentren durchgeführt (Brasilien, China, Indien, Südafrika).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patientinnen im Studienarm erhielten</p> <p><u>Kohorte A:</u> Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus.</p> <p><u>Kohorte B:</u> Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.</p> <p>Patientinnen im Kontrollarm erhielten</p> <p><u>Kohorte A:</u> Placebo oral zweimal täglich (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus.</p> <p><u>Kohorte B:</u> Placebo oral zweimal täglich (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus Fulvestrant 500 mg intramuskulär an den Tagen 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.</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 Zielkriterium:</u> Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) und Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasierten Brustkrebs.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) und Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtüberlebensrate nach 1 und 2 Jahren • Objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung) • Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung ≥6 Monate) • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichteter Endpunkt (EORTC-QLQ-C30) • Pharmakokinetik von Abemaciclib, dessen Metaboliten, NSAI und Fulvestrant <p><u>Explorative Zielkriterien:</u> Untersuchung der Krebschmerzintensität, Biomarker, die potenziell in Zusammenhang mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Wirkmechanismus von Abemaciclib, NSAI, Fulvestrant, dem Zellzyklus, und/oder der Brustkrebspathogenese stehen, Veränderung der Zielläsionen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Protokoll sah eine Gesamtfallzahl von 450 Patientinnen vor, davon</p> <p>Kohorte A: 300 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhielten,</p> <p>Kohorte B: 150 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs nach endokriner Therapie.</p> <p>Ca. 300 Patientinnen der Kohorte A wurden im Verhältnis 2:1 in den Arm A1 (Abemaciclib plus NSAI; 200 Patientinnen) und Arm A2 (Placebo plus NSAI; 100 Patientinnen) randomisiert.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überlebens aufzunehmen. Es waren eine Interimanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant.</p> <p>Die Interimanalyse war durchgeführt, nachdem ca. 170 (ca 43%) Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) in der Kohorte A eingetreten waren.</p> <p>Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0,626 führt die Stichprobengröße von 378 zu einer statistischen Power von mindestens 81,4%, um die Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib+ NSAI gegenüber dem Behandlungsarm Placebo+NSAI zu zeigen.</p> <p>Ca 150 Patientinnen der Kohorte B wurden im Verhältnis 2:1 in den Arm B1 (Abemaciclib plus Fulvestrant; 100 Patientinnen) und Arm B2 (Placebo plus Fulvestrant; 50 Patientinnen) randomisiert. Unter der Annahme eines HR von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0,703 führt die Stichprobengröße von 100 Patientinnen im Verum-Arm mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 80% dazu, HR <0,824 zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Progressionsfreies Überleben:</u> Eine Interimanalyse nach 119 Ereignissen in Kohorte A (Progression bzw. Tod) war geplant. Die Interimsanalyse fand für beide Kohorten am 29.03.19 statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Stratifizierte Randomisierung:</u> <u>Kohorte A:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen) • Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (vorhergehende Therapie mit DFI >12 Monate nach Abschluss der Behandlung vs. vorhergehende Therapie mit DFI ≤12 Monate nach Abschluss der Behandlung vs. keine vorhergehende Therapie) <u>Kohorte B:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen) • Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz)
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 Prüfarzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyse Set. In diesem sind alle Patienten enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patienten werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt. Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder NSAI/ Fulvestrant erhalten haben. Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben. Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: Kohorte A: <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • Nicht-steroidaler Aromataseinhibitor, erhalten beim 1. Zyklus (Letrozol vs. Anastrozol) • Status der Erkrankung bei Studienbeginn (de novo metastatisch vs. rezidivierend metastatisch vs. locoregional rezidivierend) • Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geografische Region (China vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) • Tumor grade (high vs. low/intermediate vs. unknown) • Lebermetastasen (ja vs. nein) • Behandlungsfreies Intervall (de novo Metastasen vs. <36 Monate vs. ≥36 Monate vs. rezidivierend ohne adjuvante Endokrine) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs.1) <p>Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geografische Region (China vs. andere) • Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) • Tumor grade (high vs. low/intermediate vs. unknown) • Lebermetastasen (ja vs. nein) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs.1) • Erhaltene vorhergehende (neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) • Erhaltene vorhergehende Endokrintherapie (nur Tamoxifen vs. nur AI vs. beides) • Letzte Endokrintherapie (AI vs. andere ET) • Letzte Endokrintherapie ((neo)adjuvante vs. lokal fortgeschrittene/metastatische) • Erhaltene vorhergehende AI (ja vs. nein) • Ursprüngliche ET-Linien (1 Linie vs 2 Linien vs 2+)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Kohorte A:</u> Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol: a) 207 b) 205 c) 207 Placebo+Anastrozol /Letrozol: a) 99 b) 99 c) 99 <u>Kohorte B:</u> Abemaciclib+Fulvestrant: a) 104 b) 104 c) 104 Placebo+Fulvestrant: a) 53 b) 53 c) 53
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	<u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 29.03.2019 (Datenschnitt Interimanalyse) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 14 Tage) so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: AI: Aromataseinhibitor; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DFI: Disease -Free Interval; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; ET: Endokrine Therapie; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT-Analyse-Set: Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

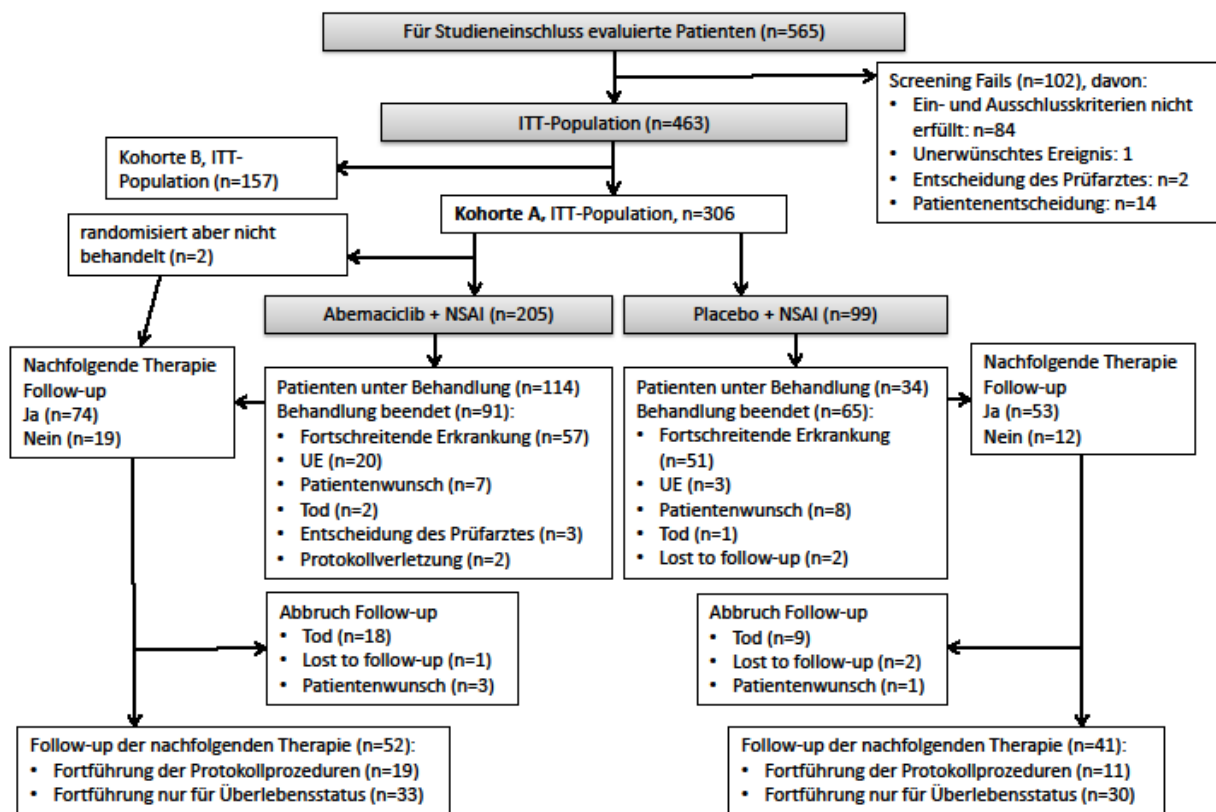


Abbildung 4-146: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte-A

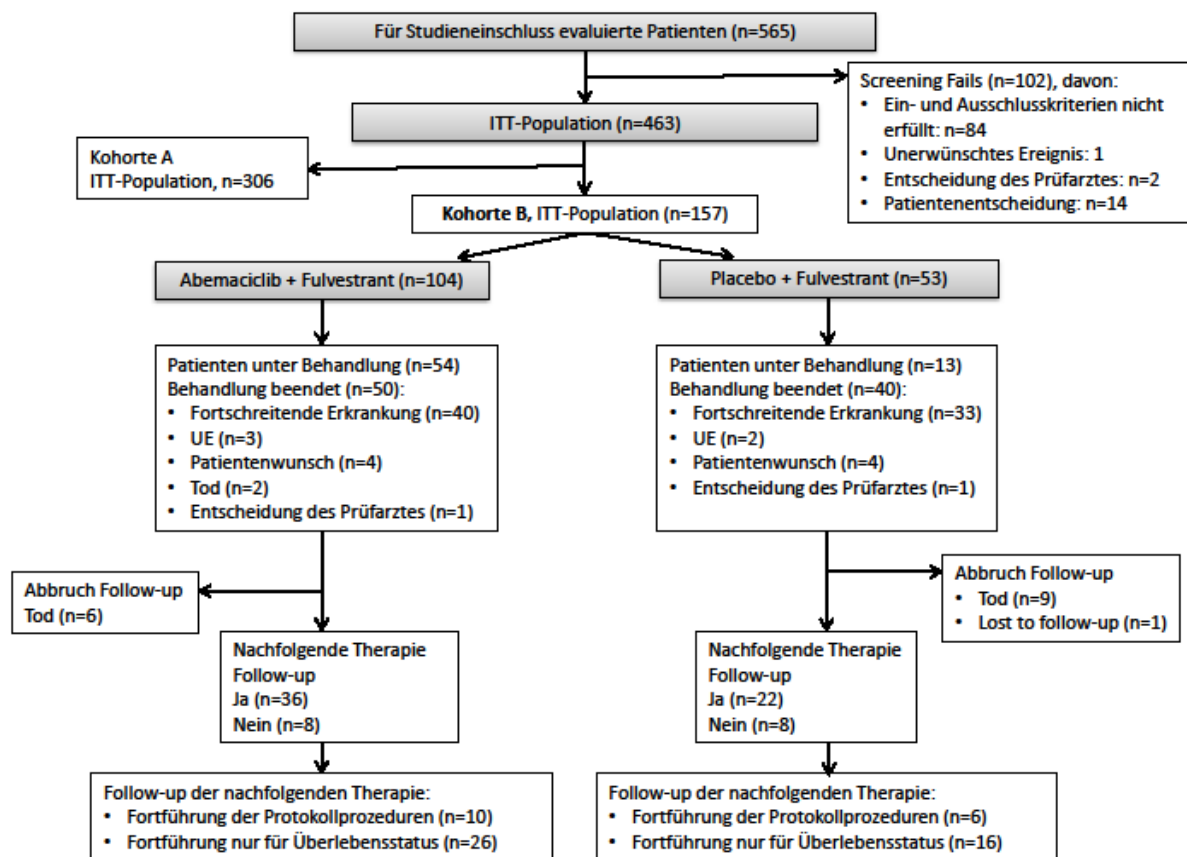


Abbildung 4-147: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte-B

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2

Studie: MONARCH-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Beurteilung des Verzerrungspotenzials aller UE werden diese im folgenden Abschnitt gemeinsam beurteilt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-plus

Studie: MONARCH-plus

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	I3Y-CR-JPBQ Clinical Study Report

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. 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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. 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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Beurteilung des Verzerrungspotenzials aller UE werden diese im folgenden Abschnitt gemeinsam beurteilt.

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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.

- 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:
