

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Abemaciclib (Verzenios<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 4 A**

*Kombinationstherapie 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*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 13        |
| 4.2 Methodik .....  | 29        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 29        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....   | 32        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 35        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 36        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 36        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....   | 37        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....  | 38        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 38        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 40        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 40        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 41        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 57        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....   | 58        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 58        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....  | 64        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 66        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 66        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                         | 66        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 66        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 68        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....   | 69        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 70        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 72        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 85        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 86        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....  | 87        |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT .....   | 87        |
| 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT .....  | 92        |
| 4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – RCT.....   | 98        |
| 4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....  | 102       |
| 4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT.....  | 109       |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.6 | Gesundheitszustand – RCT .....   | 115 |
| 4.3.1.3.1.7 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....   | 120 |
| 4.3.1.3.1.8 | Unerwünschte Ereignisse – RCT .....  | 124 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....   | 138 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen .....   | 141 |
| 4.3.1.3.2.2 | Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen .....  | 142 |
| 4.3.1.3.2.3 | Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie –<br>Subgruppenanalysen .....                       | 142 |
| 4.3.1.3.2.4 | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie –<br>Subgruppenanalysen .....                    | 143 |
| 4.3.1.3.2.5 | Symptomatik – Subgruppenanalysen .....   | 143 |
| 4.3.1.3.2.6 | Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen .....  | 146 |
| 4.3.1.3.2.7 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen .....                                    | 147 |
| 4.3.1.3.2.8 | Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen .....   | 148 |
| 4.3.1.3.3   | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten<br>Studien .....                | 150 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....   | 154 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                       | 154 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                 | 154 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                       | 155 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....  | 155 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 155 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 158 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 158 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....        | 158 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                            | 159 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                 | 159 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                 | 159 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....                          | 161 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....   | 161 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                              | 161 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....  | 162 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....   | 162 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....  | 162 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....  | 163 |
| 4.3.2.4     | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....                                     | 163 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                      | 163 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 163 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß .....      | 164 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht ..... | 180 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                       | 181 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....   | 181 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 181        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 181        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 181        |
| 4.6  | Liste der eingeschlossenen Studien.....  | 183        |
| 4.7  | Referenzliste.....   | 183        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>193</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>  |  | <b>197</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>   |  | <b>200</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>  |  | <b>201</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>210</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>220</b> |
| <b>Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse und signifikant interagierende Subgruppen .....</b> |  | <b>242</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale Patientinnen..... | 28           |
| Tabelle 4-2: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte.....  | 30           |
| Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....  | 34           |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 67           |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 67           |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                             | 70           |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 71           |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 73           |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 74           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 75           |
| Tabelle 4-11: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 79           |
| Tabelle 4-12: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 80           |
| Tabelle 4-13: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-3.....   | 81           |
| Tabelle 4-14: Behandlungsdauer der Studienmedikation in der Studie MONARCH 3 .....   | 82           |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 85           |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 86           |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....   | 88           |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 89           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 90           |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....   | 92           |
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                  | 94           |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 95           |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                   | 96  |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie .....  | 98  |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 99  |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 100 |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ....  | 102 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 104 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 105 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....              | 106 |
| Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                | 108 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von Symptomatik .....   | 109 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                      | 110 |
| Tabelle 4-34: Rücklaufquoten der Patienten-Fragebögen der Studie MONARCH-3.....   | 111 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 113 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 114 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....   | 115 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                | 117 |
| Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS.....   | 117 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 118 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität .....  | 120 |
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                | 121 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....     | 122 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 123 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....  | 124 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 126 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 127 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 30\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).....  | 127 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 129 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).....   | 130 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 132 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).....  | 132 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 134 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation).....                              | 134 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 136 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)..... | 136 |
| Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-3 – Gesamtpopulation.....  | 139 |
| Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben.....   | 142 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Chemotherapie (interagierende Subgruppen) .....  | 143 |
| Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für Symptomatik.....  | 143 |
| Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand .....  | 146 |
| Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....  | 147 |
| Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse.....  | 148 |
| Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 155 |
| Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....  | 156 |
| Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 156 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....  | 157 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....   | 157 |
| Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....  | 159 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 160 |
| Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 160 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 162 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs..... | 167 |
| Tabelle 4-74: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale Patientinnen .....  | 177 |
| Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 181 |
| Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier .....  | 183 |
| Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-3 .....   | 210 |
| Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-3.....   | 221 |



**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie .....   | 22           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib... | 69           |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation).....  | 91           |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation).....   | 96           |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Gesamtpopulation).....   | 101          |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Gesamtpopulation) .....   | 106          |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Gesamtpopulation) .....  | 107          |
| Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie MONARCH-3.....   | 219          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AETS             | Gesundheitsbehörde in Spanien (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)           |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)  |
| AWG              | Anwendungsgebiet  |
| Bzw.             | Beziehungsweise   |
| CDK              | Cyclin-abhängige Kinase   |
| Ca.              | Circa   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                          |
| D. h.            | Das heißt   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation   |
| DMC              | Data Monitoring Committee   |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                                     |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| 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)  |
| EU-CTR           | EU Clinical Trials Register   |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| FI               | Fachinformation   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GCP              | Good Clinical Practice  |
| Ggf.             | Gegebenenfalls  |
| HAS              | Gesundheitsbehörde in Frankreich (Haute Autorité de Santé)                                |
| HER2             | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| HR               | Hazard Ratio  |
| HTA              | Health Technology Assessment  |
| 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  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| ITT              | Intention to Treat  |
| IWRS             | Interaktives Web Response System  |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| L                | Liter   |
| LHRH             | Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)  |
| LLT              | Lower Level Term  |
| MedDRA           | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| Mg               | Milligramm  |
| MID              | Minimal Important Difference  |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison  |
| NE               | Nicht bestimmbar (not estimable)  |
| NICE             | Gesundheitsbehörde in Großbritannien (National Institute for Health and Care Excellence)                                    |
| NSAI             | Nicht-steroidaler Aromatasehemmer   |
| OR               | Odds Ratio  |
| PT               | Preferred Term  |
| PgR              | Progesteronrezeptor   |
| Q                | Interquartilsabstand  |
| QLQ-BR23         | Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)       |
| QLQ-C30          | 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)  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| RD               | Risikodifferenz  |
| RECIST           | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                         |
| RR               | Relatives Risiko   |
| RT-Analyse-Set   | Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set                           |
| SD               | Standardabweichung   |
| SEER             | Surveillance, Epidemiology, and End Results Datenbank                |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SOC              | System Organ Class   |
| STE              | Surrogate Threshold Effects  |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                               |
| TMK              | Tumorregister Mammakarzinom  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design      |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| ULN              | Upper Limit of Normal  |
| U. a.            | Unter anderem  |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)            |
| VAS              | Visuelle Analogskala   |
| VerfO            | Verfahrensordnung  |
| Vs.              | Versus   |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)              |
| Z. B.            | Zum Beispiel   |
| zbAM             | Zu bewertendes Arzneimittel  |
| 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 war die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol [Anastrozol/Letrozol]) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) Anastrozol oder Letrozol. Die Zulassung von Abemaciclib (Anwendungsgebiet [AWG] A<sup>1</sup>) umfasst zudem postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie sowie prä-/perimenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (initiale endokrine Therapie oder mit vorangegangener endokriner Therapie). Für diese Patientenpopulationen liegen keine Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1), eine Ableitung eines Zusatznutzens für diese Patientengruppen erfolgte daher nicht.

Nach den aktuellsten Daten (Prognose für 2018) erkrankten in Deutschland rund 71.900 Frauen jährlich neu an Brustkrebs. Hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (duktale Carcinoma in situ). Davon weisen circa (ca.) 22% der Patientinnen ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium auf. Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können Monate oder Jahre nach der initialen Therapie erfolgen. Das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24-36 Monate. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten. Nach aktuellem Stand gilt die endokrinbasierte Therapie als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Der Erfolg der alleinigen Behandlung mit einer endokrinen Therapie wird durch eine beträchtliche Rate an primärer und sekundärer Resistenz nach einer endokrinen Therapie limitiert. Bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird im Falle von Therapieresistenzen in den deutschen Leitlinien die Behandlung mit einer weiteren endokrinbasierten Therapie empfohlen (siehe auch Modul 3A).

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen. Es hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung (nachfolgend Art der Erkrankung genannt) Einfluss auf die Prognose der Patientinnen haben kann: So haben Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich

---

<sup>1</sup> Weiteres AWG ist: 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 (siehe Modul 4B).

Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, reproduktivem System, Ausscheidungs- oder Kreislaufsystem) eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit anderen Metastasen; sie weisen im Vergleich ein kürzeres Überleben auf. Sind nur Knochen von Fernmetastasen betroffen, kann von einem relativ günstigen Krankheitsverlauf ausgegangen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslage für diese Patientengruppen wurden in der Nutzenbewertung zu Abemaciclib zusätzlich Subpopulationen nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) aufgeführt, sofern eine signifikante Heterogenität vorlag. Unabhängig vom Metastasierungsmuster ist eine Optimierung der endokrinen Therapie für alle Brustkrebspatientinnen sinnvoll.

Unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol trat keine signifikante Heterogenität bezüglich der Art der Erkrankung auf (siehe Abschnitt 4.3.1), so dass bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse und der Ableitung des Zusatznutzens die Subpopulationen nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) nicht aufgeführt wurden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der zulassungsbe gründenden Studie im AWG.

### **Datenquellen**

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Abemaciclib wurde über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Zusätzlich wurde für das zu bewertende Arzneimittel eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)). Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Abemaciclib basiert auf der internationalen, 2:1 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-3.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

**Population**

Es wurden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer 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.

**Intervention**

Die zu bewertende Intervention war eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Die in der Fachinformation (FI) empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 Milligramm (mg) zweimal täglich. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich, von Letrozol 2,5 mg täglich.

**Vergleichstherapie**

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-166) vom 27.10.2017 für die Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs die folgenden ZVT fest:

## 1) Prä- und perimenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
- nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung

## 2) Postmenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- nach vorangegangener endokriner Therapie: Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Everolimus+Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).

Die Geschäftsstelle hat die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) darauf hingewiesen, dass die Einschränkungen auf bestimmte Patientengruppen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan den jeweiligen Zulassungsstatus widerspiegeln.



### ***Endpunkte***

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA 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.

### ***Studientyp***

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde ausschließlich nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich mit der ZVT ermöglichten; eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde nicht durchgeführt.

### ***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) wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

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

Zur Bewertung der in der vorliegenden Nutzenbewertung diskutierten Studie 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 einfließende Studie wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen wurden zusätzlich aber auch Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden 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 Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (zum Beispiel [z. B.] ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-Rank-p-Wert  $<0,05$ ), wurde das KI herangezogen. Alle Analysen erfolgten unstratifiziert. Bei präspezifizierten Analysen wurden auch die nach

Art der Erkrankung und Vorgegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie stratifizierten Ergebnisse berichtet. Diese zeigten kaum Unterschiede zu den unstratifizierten Ergebnissen, da diese Faktoren auch bei der Randomisierung berücksichtigt worden waren, so dass die beiden Behandlungsarme in dieser Hinsicht ausgeglichen waren.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, wurden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich wurden hier das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) nebst zugehörigem KI und p-Wert berichtet.

Alle Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurden als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Da nur eine Studie im Studienpool für die Nutzenbewertung vorlag (MONARCH-3-Studie), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Progressionsfreies Überleben: Als Sensitivitätsanalyse wurde die Bewertung des Tumors anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate dargestellt.
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Als Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls die Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden (jeglichen) systemischen Therapie betrachtet.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt (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 handelte, wurden diese zudem für weitere Endpunkte als Post-hoc-Analysen gezeigt. Zur Analyse der Subgruppen wurden analog die Modelle der Gesamtanalysen (Ereigniszeitanalysen) verwendet. HR wurden innerhalb jeder Subgruppe geschätzt, wobei im Cox-Proportional-Hazard-Modell ein Interaktionsterm von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aufgenommen wurde. Relevant für das Vorliegen einer Heterogenität des Behandlungseffekts innerhalb von Subgruppen war der Interaktionsterm von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe. War dessen p-Wert kleiner als 0,05, wurde von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet. Das Merkmal der Art der Erkrankung wurde im Fall von vorliegender Heterogenität endpunktübergreifend als Subpopulationen dargestellt. Für 39 Patienten (7,9%) war die ethnische Zugehörigkeit nicht bekannt und für 18 Patienten (3,7%) in der Subgruppe „andere“ extrem heterogen. Aus diesem Grund wurden analog zum Vorgehen im Studienbericht die Subgruppen „nicht berichtet“ und „andere“ nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt und der

Interaktionstest nur mit den Subgruppen „weiß/kaukasisch“ und „asiatisch“ berechnet. Für das Merkmal Krankheitsstadium beschränkt sich die Subgruppenanalyse auf die Gruppen „de novo Metastasierung“ und „wiederkehrende Metastasierung“. Die Subgruppe „lokoregionäres Rezidiv“ wurde - entsprechend dem Vorgehen im Studienbericht - aufgrund kleiner Gruppengröße (16 Patienten; 3,2%) nicht mit einbezogen.

Zu Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie in Frage kommen (AWG A). Wie bereits zu Beginn erwähnt, lagen für postmenopausale Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie sowie für prä-/perimenopausale Patientinnen insgesamt keine in einer RCT erhobenen Daten vor. Es handelt sich bei AWG A um eine neue bzw. zusätzliche Therapieoption für die Behandlung eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadiums.

Anhand der systemischen Literaturrecherche und der Registersuche konnte mit der MONARCH-3-Studie eine relevante RCT für das AWG A identifiziert werden.

Die zulassungsbegründende Studie MONARCH-3 ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem und für eine kurative Therapie nicht geeignetem oder metastasiertem Brustkrebs, die keine vorausgegangene systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben. Es wurden lediglich postmenopausale Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen versus [vs.] nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen. Abemaciclib bzw. Placebo wurden zweimal täglich (alle 12 Stunden, 150 mg) oral eingenommen. Zusätzlich zu Abemaciclib oder dem passenden Placebo erhielten die Patienten täglich (alle 24 Stunden, oral) Anastrozol (1 mg) oder Letrozol (2,5 mg).

Es wurden 328 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 165 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Insgesamt hatten 52,9% der Patientinnen eine viszerale Erkrankung und 22,1% nur Knochenmetastasen. Etwa die Hälfte der Patienten (53,3%) hatte zuvor noch keine endokrine Therapie im (neo-)adjuvanten Stadium erhalten, während 27,4% bereits mit einem Aromatasehemmer und 19,3% mit einer anderen endokrinen Therapie behandelt worden waren. Bei 57% der Patientinnen war das Krankheitsstadium wiederkehrend metastasierend, bei 39,8% de novo metastasierend und nur wenige hatten ein lokoregionäres Rezidiv (3,2%).

Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 63 Jahren. Im Abemaciclib-Arm hatten 58,5% der Patientinnen einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, in der Placebo-Gruppe 63%. Im Abemaciclib-Arm bzw. Placebo-Arm waren 56,7% bzw. 61,8% kaukasischer und 31,4% bzw. 27,6% asiatischer Herkunft. 70,8% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa oder Nordamerika.

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-3 beide Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Die Methodik der Zulassungsstudie MONARCH-3 entsprach den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die MONARCH-3-Studie vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol mit Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse abgeleitet, deren Validität als hoch eingeschätzt wird:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik:
    - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-QLQ-C30, Symptomskalen
    - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
  - Gesundheitszustand:
    - ECOG-PS
    - Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
  - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
  - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte wurde als niedrig eingestuft.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besaßen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol anhand der Studie MONARCH-3 somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Hinweisen zu.

Alle in Modul 4A dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt vom 03.11.2017 (Finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben). Der erste Datenschnitt erfolgte am 31.01.2017 und beinhaltete die erste geplante Interimanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 93 Todesfälle (63 [19%] unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 30 [18%] unter Placebo+Anastrozol/Letrozol) ereignet. Die für die erste Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben geplante Anzahl an Ereignissen (n=189) war somit zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts noch nicht erreicht. Auch die mediane Überlebenszeit war demzufolge in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,69;1,66], p=0,757) nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen sind diese Ergebnisse als unreif zu betrachten und können noch nicht sinnvoll interpretiert werden.

#### *Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:*

Da die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen als unreif zu betrachten sind und nicht sinnvoll interpretiert werden können, kann für alle betrachteten Patientenpopulationen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT getroffen werden.

## **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 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. 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.

Auch die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten.

In der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen der MONARCH-3-Studie zeigte sich in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,54 [0,42;0,69],  $p < 0,001$ ). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm 28,18 Monate im Vergleich zu 14,76 Monaten im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

Aus dem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die Gesamtpopulation eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

### *Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:*

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression.

*Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie*

In Situationen, in denen das Gesamtüberleben nicht verlässlich bestimmt werden kann oder die Progression nicht auf einer objektiv messbaren Tumoraktivität (sogenannte progressionsfreie Überleben 2) basiert, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (oder Tod) empfohlen. Hiermit kann ein eventueller negativer Einfluss der experimentellen Therapie auf die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von Folgetherapien bzw. auf das Gesamtüberleben untersucht werden. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wie folgt definiert: Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. bis zum Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie), bzw. Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat (siehe auch Abbildung 4-1).

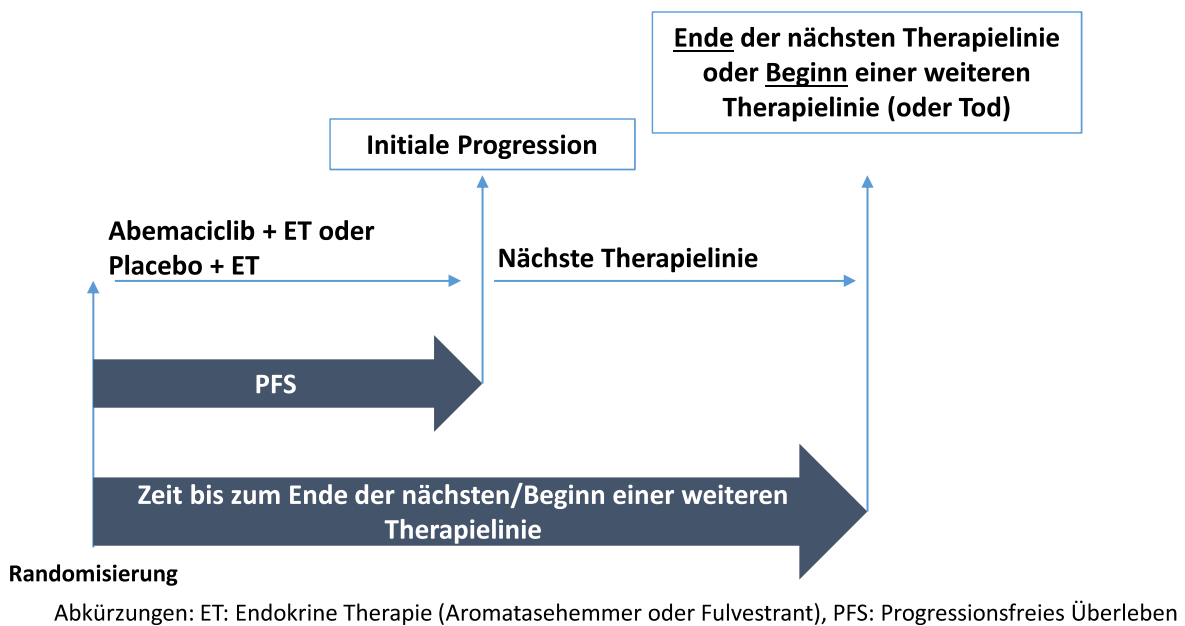


Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Zum Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zeigte sich in der MONARCH-3-Studie für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,98], p=0,035). Die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie betrug im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm 30,97 Monate im Vergleich zu 28,24 Monaten im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

Aus der statistisch signifikant verlängerten Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale

Patientinnen insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie:*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wird für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verzögerung der Krankheitsprogression.

*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Chemotherapie, intravenöse Chemotherapie)*

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität verbunden sein kann. Bei Behandlung mit den von den Leitlinien für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs unter anderem (u. a.) empfohlenen Anthrazyklinen und Taxanen treten gehäuft hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen. 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. 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 mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie betrug in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 30,84 Monate und wurde unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol wurde deutlich (Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,99], p=0,039). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie wurde in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht signifikant (Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,75 [0,54;1,03], 0,073).

Der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte



moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen „Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie“ unterstützen die Aussage, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Chemotherapie, intravenöse Chemotherapie):*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird für die gesamte Population der postmenopausalen Frauen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

#### *Symptomatik*

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) sowie EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) erhoben. Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache) unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol war bei fast allen Skalen vergleichbar mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Placebo+Anastrozol/Letrozol. Nur in der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo+Anastrozol/Letrozol beobachtet (HR [95%-KI]: 2,07 [1,51;2,84],  $p < 0,001$ ).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Symptomatik:*

Für den Endpunkt Symptomatik ergibt sich für die Population der postmenopausalen Patientinnen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und

Placebo+Anastrozol/Letrozol in der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte. Eine alternative Analyse unter Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung ergab konsistente Ergebnisse.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau für das zu bewertende Arzneimittel in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen kein Zusatznutzen für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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 den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weder Vor- noch Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vor: Bei allen Funktionsskalen des QLQ-C30 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Zudem zeigten sich auch bei allen Funktionsskalen des QLQ-BR23 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Population der postmenopausalen Patientinnen für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur ZVT kein Zusatznutzen.

***Unerwünschte Ereignisse***

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat insgesamt bei 31,2% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und bei 16,8% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm auf. Bei den Analysen der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich für die Gesamtpopulation verglichen mit dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm der postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ein statistisch signifikant höheres Risiko für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,90 [1,24;2,90], p=0,003).

Bei insgesamt 61,8% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm wurde ein unerwünschtes Ereignis mit einem

CTCAE-Grad  $\geq 3$  beobachtet; unter Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 26,1% der postmenopausalen Patientinnen. Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis von einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  zu erleiden war in der Population der postmenopausalen Patientinnen in den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,14 [2,25;4,39],  $p < 0,001$ ).

Das Risiko für einen kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm für die Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 6,04 [2,18;16,70],  $p < 0,001$ ).

Für die Population postmenopausaler Patientinnen ergab sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines Behandlungsabbruchs mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,25 [2,73;14,34],  $p < 0,001$ ).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### *Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:*

Insgesamt war das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis für die postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm statistisch signifikant erhöht. Ein statistisch signifikanter Nachteil für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen bestand zudem bei den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Das Risiko eines Behandlungsabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm für die Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in den Analysen der Zeit bis zum Behandlungsabbruch statistisch signifikant erhöht.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ergibt sich somit für postmenopausale Patientinnen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib 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 sind (z. B. Diarrhö). 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.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie MONARCH-3 wurde Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Anastrozol bzw. Letrozol untersucht. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur.

Für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in der Studie MONARCH-3 zeigen sich auf Endpunktebene sowohl Vor- als auch Nachteile, wobei die Vorteile überwiegen: deutliche Vorteile in den Morbiditätsendpunkten progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen Nachteilen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse gegenüber. Diese Nachteile sind allerdings auf bekannte, meist gut therapierbare Nebenwirkungen zurückzuführen und treten i. d. R. nur vorübergehend auf. Vor diesem Hintergrund lässt sich somit in der Gesamtschau der Ergebnisse auf Endpunktebene (siehe Tabelle 4-1) für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ableiten.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale Patientinnen

| <b>Zusatznutzen für<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nach<br/>Endpunkten</b>  | <b>Geringerer Nutzen für<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nach<br/>Endpunkten</b>   |
|--|--|
| <p><b>Morbidität:</b><br/>           Endpunkt: Progressionsfreies Überleben<br/>           Ausmaß: Erheblich<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis<br/>           Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten<br/>           Therapielinie<br/>           Ausmaß: Gering<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis<br/>           Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden<br/>           Chemotherapie<br/>           Ausmaß: Gering<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> | <p><b>Morbidität:</b><br/>           Endpunkt: Symptomatik<br/>           EORTC-QLQ-C30 Diarrhö<br/>           Ausmaß: Geringerer Nutzen<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>  |
| <p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b><br/>           -</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere<br/>Nebenwirkungen:</b><br/>           -</p>  | <p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b><br/>           Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte<br/>           Ereignisse, unerwünschte Ereignisse<br/>           CTCAE-Grad <math>\geq 3</math><br/>           Ausmaß: Geringerer Nutzen<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere<br/>Nebenwirkungen:</b><br/>           Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund<br/>           unerwünschter Ereignisse<br/>           Ausmaß: Geringerer Nutzen<br/>           Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> |
| <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</p>  |  |

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Studie MONARCH-3 lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. 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 einem Aromatasehemmer auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Abemaciclib (Verzenios®) ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen 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.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [1].

Für die 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 (Vorliegendes Modul).

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

Brustkrebs, als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Modul 4B).

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrine Therapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Anastrozol oder Letrozol [2] (AWG A) anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Auswertung</b>  |
|--|--|
| <b>Mortalität</b>  |  |
| Gesamtüberleben  | Zeit bis zum Tod   |
| <b>Morbidität</b>  |  |
| Progressionsfreies Überleben   | Zeit bis zu objektiver Progression bzw. Tod  |
| Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie   | Zeit bis zum<br>Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.<br>Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.<br>Tod |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie  | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bzw. Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie  |
| Symptomatik:<br>EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen,<br>EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen                   | Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  |
| Gesundheitszustand:<br>ECOG-PS   | Zeit bis zur Verschlechterung  |
| EQ-5D VAS  | Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |  |
| EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen,<br>EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskalen | Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  |
| <b>Sicherheit</b>  |  |
| Unerwünschte Ereignisse  | Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis   |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse   | Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis   |

| Endpunkt  | Auswertung  |
|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$   | Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad $\geq 3$  |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse  | Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse<br>(Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch bzw.<br>Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente) |
| Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; |   |

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-166) vom 27.10.2017 für die postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrine Therapie die folgenden ZVT fest [2]:

#### Postmenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen, die zuvor noch keine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben, wählt Lilly die ZVT Anastrozol bzw. Letrozol.

Basis für die europäische Zulassung des AWG A war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM). Die MONARCH-3-Studie untersucht Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal rezidierten oder metastasierten Brustkrebs<sup>2</sup>, die zuvor noch keine endokrine Therapie in diesem Stadium erhalten haben. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei postmenopausalen Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie sowie bei prä-/perimenopausalen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie) liegen keine Daten

<sup>2</sup> Eingeschlossen waren Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung im Allgemeinen, die nicht für eine kurative Therapie geeignet waren oder Patientinnen mit metastasierter Erkrankung. Bei Studieneintritt befanden sich letztendlich alle Patientinnen im lokal fortgeschrittenen (2,8%) oder metastasierten Stadium (96,3%) [3-4].



einer RCT vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1), eine Ableitung eines Zusatznutzens für diese Patientengruppen erfolgt daher nicht.

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen [5-7]. Es hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen haben kann: So haben Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [6,8-9]. Brustkrebspatientinnen mit viszeralen Metastasen (wie z. B. Lunge oder Leber) weisen ein kürzeres Überleben auf als Patientinnen mit anderen Metastasen-Lokalisationen (wie z. B. Knochenmetastasen) [8-9]. Sind nur Knochen von Fernmetastasen betroffen, kann von einem relativ günstigen Krankheitsverlauf ausgegangen werden [10-11].

Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslage für Patientinnen mit viszeralen Metastasen oder Knochenmetastasen werden die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Fall von vorliegender Heterogenität separat für die Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) dargestellt und diskutiert. Unabhängig vom Metastasierungsmuster ist eine Optimierung der endokrinen Therapie für alle Brustkrebspatientinnen sinnvoll.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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 einem Aromatasehemmer 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 [1].

### **Intervention**

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

Die in der FI empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [1]. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich [12], von Letrozol 2,5 mg täglich [13].

### **Vergleichstherapie**

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Gespräch vom 27.10.2017 wurde für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium Tamoxifen in Kombination mit Ausschaltung der Ovarialfunktion bzw. nach vorangegangener Therapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als ZVT festgelegt [2]. Für postmenopausale Frauen wurde sowohl als initiale endokrine Therapie wie auch nach vorangegangener Therapie u. a. eine endokrine Therapie mit Anastrozol oder Letrozol<sup>3</sup> als eine ZVT-Option zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs genannt [2].

---

<sup>3</sup> ZVT Postmenopausale Frauen:

- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- nach vorangegangener endokriner Therapie: Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Everolimus+Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).

Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider [2].

### Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [14-15] 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.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>                           | <b>Ausschlussgrund</b>     |
|---------------------|--|--|----------------------------|
| 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 einem Aromatasehemmer gemäß FI [1]   | Andere Interventionen, andere Kombinationen          | Andere Intervention        |

|  | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlussgrund</b>            |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Vergleichs-<br>therapie  | 1) Bei prä-/perimenopausalen Frauen:<br>- als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion<br>- nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung<br>2) Bei postmenopausalen Frauen:<br>- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol/Letrozol<br>- nach vorangegangener endokriner Therapie: Anastrozol/Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) | Andere Interventionen, andere Kombinationen  | Andere Vergleichstherapie         |
| Endpunkte  | Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>  | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet  | Kein patientenrelevanter Endpunkt |
| Studientyp   | RCT  | Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien   | Keine RCT                         |
| Studiendauer   | Keine Einschränkung  | -  | -                                 |
| Publikations-<br>typ   | 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           |
| Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FI: Fachinformation; 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 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 über die Plattform Ovid 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**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Abemaciclib wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgt in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO: [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)), EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)). Die individuell adaptierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen 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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte 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)<sup>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>6</sup> 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)*

---

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- ECOG-PS
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, Knochenmetastasen, andere Metastasen)
- Dauer der Erkrankung
- Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts
- Rezeptorstatus
- Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie
- Messbare Erkrankung zu Baseline
- Anzahl betroffener Organe
- Lokalisation der Erkrankung
- Krankheitsstadium (de novo Metastasierung, wiederkehrende Metastasierung, lokoregionäres Rezidiv)
- Adjuvante Therapie

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen (16 28-Tage-Zyklen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vs. 15 28-Tage-Zyklen im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm) [3-4] werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar sind. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden die p-Werte aus dem 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. Alle Analysen erfolgen unstratifiziert. Bei präspezifizierten Analysen werden auch die nach Art der Erkrankung und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie stratifizierte Ergebnisse berichtet. Diese zeigen kaum Unterschiede zu den unstratifizierten Ergebnissen, da diese Faktoren auch bei der Randomisierung berücksichtigt wurden, so dass die beiden Behandlungsarme in dieser Hinsicht ausgeglichen sind.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das RR, das OR und die RD nebst zugehörigem KI und p-Wert berichtet.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib erfolgt unter Heranziehen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben:
    - als Sensitivitätsanalyse: Tumorbewertung (objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate)
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
    - als Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie
  - Symptomatik:
    - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
    - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
  - Gesundheitszustand:
    - ECOG-PS
    - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$

- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
  - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
  - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

Zusätzlich werden bei den unerwünschten Ereignissen aus Transparenzgründen die Systemorganklassen (SOC) und/oder Preferred Terms (PT) für die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse der folgenden Kategorien dargestellt: unerwünschte Ereignisse ( $\geq 30\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 2\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je  $\geq 1\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation).

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

### **Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war ein sekundärer Endpunkt in der MONARCH-3-Studie für das in diesem Dossier beschriebene AWG. Das Gesamtüberleben wird in RCT üblicherweise als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert, so auch in der MONARCH-3-Studie. 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 [16-19].

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:

Das mediane Überleben beträgt bei einer metastasierten Brustkrebserkrankung nach Diagnose ca. 24 Monate [20-21] bzw. 2-3 Jahre [22]. Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor positiven/HER2 negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [23]; Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs besitzen, was die reine Überlebenszeit angeht, daher eine relativ gute Prognose. Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs verfügen zudem

über eine deutlich bessere Überlebensprognose bzw. ein längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs [23-24].

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  $\geq 5$ ) [25]. 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 [19]. 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 [10-11,22].

Die Gefahr einer Verzerrung von Studienergebnissen zum Gesamtüberleben ist besonders ausgeprägt, wenn Patienten Therapien in den Folgelinien erhalten können (bzw. wenn innerhalb einer Studie ein Wechsel vom Vergleichsarm in den Behandlungsarm der Studienmedikation [Crossover] erlaubt ist) [26]. Eine Simulationsstudie von Broglio und Berry, welche den Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben in randomisierten Studien zu onkologischen Erkrankungen untersucht, verdeutlicht dies [27]: Die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Behandlungsvorteil einer Studienmedikation, welcher sich zunächst im progressionsfreien Überleben widerspiegelt, auf einen signifikanten Effekt im Gesamtüberleben überträgt, ist abhängig vom p-Wert und Ausmaß des Vorteils im progressionsfreien Überleben und sinkt rapide mit der Länge der Überlebenszeit nach der Progression. Dies wird begründet mit der Variabilität in diesem Zeitraum, die die Effekte soweit verwässert, dass keine Signifikanz mehr nachweisbar ist. Um einen bestehenden Behandlungseffekt auch für das Gesamtüberleben nachweisen zu können, müsste die Patientenzahl in der Studienpopulation massiv erhöht werden. Die Autoren weisen als Konsequenz darauf hin, dass das Gesamtüberleben kein geeigneter Endpunkt für klinische Studien ist, wenn die mediane Überlebenszeit nach der Progression 12 Monate übersteigt, wie dies beim fortgeschrittenen Brustkrebs der Fall ist. Zusätzlich zur Verzerrung durch nachfolgende Therapielinien wird der Endpunkt Gesamtüberleben aber auch durch Todesfälle beeinflusst, die nicht mit der Krebserkrankung in Verbindung stehen [28].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei onkologischen Erkrankungen mit langem Überleben nach der Progression das Gesamtüberleben als Maß der Effektivität durch die Folgetherapien potenziell stark verzerrt ist. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, dass, wenn effektive Folgetherapien verfügbar sind, das Überleben auch nach Progression durch die Behandlung in weiteren Therapielinien oftmals deutlich verlängert wird. Die Wahl der Folgetherapie obliegt dem jeweils behandelnden Arzt und hängt von vielen individuellen Faktoren ab, die nicht systematisch erfasst oder kontrolliert werden können. Folglich ist es bei diesen Erkrankungen kaum möglich, einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben nachzuweisen. Zudem ist es aus praktische Gesichtspunkten kaum möglich,

Studien mit einer ausreichenden Power zum Nachweis eines Überlebensvorteils durchzuführen; ein Umstand, der auch bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.

### **Morbidität**

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich eine Patientin 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 [16,19,29].

### ***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 [19,30]. So auch in der Studie MONARCH-3 (Operationalisierung: Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat). 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 [31]. Trotz der Diskussion über die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland wird es von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bisher ausschließlich als Surrogatendpunkt angesehen [18]. Dem steht entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, selbst wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [29]. 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 [29,32-33]. Zudem zeigen mehrere Untersuchungen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [34-37], einen Parameter, der als eindeutig patientenrelevant angesehen wird (siehe weiter unten). Zusätzlich ist die Tumorprogression mit einem möglichen negativen Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patientinnen verbunden [38].

In der großen Mehrzahl der klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs ( $\geq 92\%$ ) wird das progressionsfreie Überleben als primärer und das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben [39]. 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 [40-44]; des Weiteren akzeptieren Medizintechnik-Folgenabschätzung (HTA)-Behörden wie z. B. das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, die Gesundheitsbehörde in Frankreich (HAS) und die Gesundheitsbehörde in Spanien (AETS) grundsätzlich das progressionsfreie Überleben als weiteren ergänzenden Endpunkt in der Bewertung [45].

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 [46-48]. 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 [10-11,22]. Durch einen Therapiewechsel kann das Tumorstadium 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 [11]. Besonders häufig sind das Skelett, Leber und 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 [49-50]. In der klinischen Praxis fordern die aktuellen Leitlinien bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eine engmaschige Kontrolle von Metastasen mit bildgebenden/radiologischen Verfahren [10-11,22]. Auf diese Weise sollen bspw. stabilitätsgefährdete Areale im Skelett rechtzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von isolierten Hirnmetastasen empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion [11,51], welche eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellt. Demzufolge kann der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wurde, zur Vermeidung von Folgeschäden führen. So ist eine Ermittlung der Progression auf Basis von bildgebenden Verfahren auch in der klinischen Praxis etabliert und bildet die Grundlage von Therapieentscheidungen.

Bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium sind die primären Therapieziele, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine möglichst lange Symptomfreiheit und der Erhalt der Lebensqualität [10-11]. 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 [36]. 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 [52].



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 (siehe ausführliche Beschreibung Modul 3 Abschnitt 3.3.6). Als wichtigste Aspekte für die Therapieentscheidung zeigten sich die gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung sowie zusätzlich gewonnene Lebenszeit, 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 [53]. 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 [54]. 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%) [55]. In einer weiteren Studie zu Präferenzen bezüglich nicht spezifischer Therapien für metastasierten Brustkrebs präferierten die meisten Teilnehmer eine Behandlung mit einer ca. 30% Wahrscheinlichkeit eines Nutzens unabhängig vom Toxizitätsprofil [56]. Auch in einer Pressemitteilung des IQWiG zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ wird der Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten betont [57].

Zahlreiche systematische Untersuchungen zu Studien in Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs zeigen, dass das progressionsfreie Überleben positiv mit dem Gesamtüberleben korreliert und legen eine Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für den eigentlichen Überlebensvorteil nahe [28,39,52,58-63]. Wie bereits beschrieben, hängt der Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben wesentlich vom Zeitintervall nach der Progression ab, in dem die Patientinnen eine sehr variable und individuelle Behandlung erhalten und das den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation um ein Vielfaches übersteigt. Das progressionsfreie Überleben wird deutlich schneller erreicht und ist nicht durch Folgetherapien oder Cross-over verzerrt.

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

### *Tumorbewertung*

Die in der Studie MONARCH-3 erhobenen Endpunkte objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate lassen sich alle unter dem Oberbegriff Tumorbewertung zusammenfassen. Diese wird anhand des besten Gesamtansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) betrachtet und umfasst die vier hierarchischen Kategorien komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung, wobei der Patient zur höchsten Kategorie, die er während der Beobachtungszeit erreichte, gewertet wird.

Die objektive Ansprechrates entspricht dem Anteil an Patienten, die teilweise oder komplett auf die Behandlung ansprechen. Zur Erhebung des Ansprechens wird die Verringerung der Tumorlast gemessen und stellt somit einen Parameter dar, der direkt die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels bestimmt [17]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates erfolgt durch eine objektive Bewertung nach RECIST Version 1.1 und den darin definierten Responsekriterien [48]. Die objektive Ansprechrates dient, vergleichbar mit dem progressionsfreien Überleben, in vielen Studien als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit und als Basis für die Erteilung der Zulassung durch die EMA und die FDA [41-44,64]; insbesondere in sogenannten beschleunigten Zulassungsverfahren [42]. Zudem gibt es in einigen onkologischen Indikationen Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt [65-67]. Wie auch das progressionsfreie Überleben gilt die objektive Ansprechrates allerdings laut IQWiG als nicht direkt durch den Patienten erfahrbar [18].

Zusätzlich zur objektiven Ansprechrates werden die Krankheitskontrollrate und die klinische Nutzenrate dargestellt. Die Krankheitskontrollrate ist in der MONARCH-3-Studie definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen. Hier werden also im Unterschied zur objektiven Ansprechrates zusätzlich Patientinnen berücksichtigt, die keine signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen. Die klinische Nutzenrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder derjenigen mit anhaltend stabilem Krankheitsstatus für mindestens sechs Monate.

Die objektive Ansprechrates, die Krankheitskontrollrate und die klinische Nutzenrate werden im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben herangezogen, da sie alle Teilaspekte der Morbiditätskomponente des Endpunkts progressionsfreies Überleben darstellen.

### ***Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie***

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer konkreten Intervention häufig kein eindeutig interpretierbares Bild [68]. Für den Nachweis eines signifikanten Effektes auf das Gesamtüberleben in der metastasierten Situation besteht oftmals die Notwendigkeit sehr großer Fallzahlen, langer Follow-up-Phasen bis Ergebnisse vorliegen, eine Bias durch die

Veränderung von Therapieverhalten bei langer Studiendauer und die Beeinflussung des Ergebnisses durch die zahlreichen folgenden heterogenen Therapielinien. Dieses ist insbesondere bei Studien in der Erstlinien-Therapie-Situation der Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom ein Problem [69-70]. Um den Einfluss einzelner Folgetherapien auf die Wirksamkeit einer Studienmedikation zu untersuchen, und damit einen eventuellen negativen Einfluss („detrimental effect on OS“) der experimentellen Therapie auf das Gesamtüberleben auszuschließen, besteht die Möglichkeit auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 zurückzugreifen [30]. Die EMA definiert das progressionsfreie Überleben 2 als die Zeit von der Randomisierung (oder Registrierung in nicht-randomisierten Studien) bis zur zweiten objektiv erfassten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache [19,30]. In Situationen, in denen das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 nicht verlässlich bestimmt werden können, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten (folgenden) Therapielinie (oder Tod) empfohlen [30]. Für diesen Endpunkt definiert die EMA ein Ereignis als Ende oder Abbruch der nächsten Therapielinie, zweite objektive Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis früher eintritt [30]. Hiermit kann ein eventueller negativer Einfluss der experimentellen Therapie auf die Wirksamkeit von Folgetherapien bzw. auf das Gesamtüberleben ausgeschlossen werden.

Im vorliegenden Dossier wurde der Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wie folgt definiert: Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. bis zum Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie), bzw. Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat (siehe auch Abbildung 4-1 Abschnitt 4.1). Für die Bestimmung der Ereignisse des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wurde die zweite objektive Krankheitsprogression nicht erhoben. Es wurde jedoch der Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) erfasst. Diese Operationalisierung steht damit insgesamt in Einklang mit den aktuellen Vorgaben der EMA.

Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht. Im vorliegenden Dossier wird daher der Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie als patientenrelevanter Endpunkt erachtet und dargestellt.

### ***Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie***

Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen Nebenwirkungen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. 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 [71]. 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 [2]. Die Patientinnen in der Studie MONARCH-3 hatten zuvor keine Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, waren also in diesem Krankheitsstadium nicht oder nur mit nebenwirkungsärmeren Therapien vorbehandelt.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird im vorliegenden Dossier über zwei analoge Operationalisierungen erhoben: 1) Die 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 nach dem welches Ereignis früher eintrat bzw. 2) die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden intravenösen Chemotherapie nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nach dem welches Ereignis früher eintrat. In der Nutzenbewertung von Palbociclib wurde kritisiert, dass für die Auswertung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Mortalität nicht berücksichtigt worden war [71]. In der entsprechenden Auswertung der Analysen des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie wird dementsprechend die Mortalität, sprich das Versterben, berücksichtigt.

Für Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich die Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie erhoben (vgl. Ende des Abschnittes).

In der MONARCH-3-Studie wurden insgesamt 39,6% (130/328) der Patientinnen, die nach Erhalt der Studienmedikation einen Progress erlitten, mit einer Chemotherapie behandelt. Innerhalb der mit einer Chemotherapie behandelten Patientengruppe (n=130) erhielten 53,1% (69/130) Paclitaxel und 46,2% (61/130) Capecitabin (siehe Tabelle 4-13). Informationen zu der Art der Postprogressionstherapien, die ggf. vor der erstmaligen Gabe der Chemotherapie gegeben wurden, können Tabelle 4-13 entnommen werden. Dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Tabelle 4-27 können zudem die Therapien entnommen werden, die nicht als Chemotherapie bewertet wurden bzw. deren Gabe nicht berücksichtigt wurde. 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 [72]. 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 [72].

Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib den Beginn einer Nachfolgetherapie, unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie hinauszögert, wurden zusätzlich die nachfolgend beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie*

Als Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie wurden die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie herangezogen. In der MONARCH-3-Studie sind diese unterstützenden Endpunkte definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden endokrinen Therapie bzw. systemischen Therapie nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

#### **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 [10]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. In der Studie MONARCH-3 wurde die Symptomatik anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben:

#### *EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23-Symptomskalen*

Im Rahmen der Studie MONARCH-3 wurde die Symptomatik der Patientinnen u. a. mittels der beiden von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0, [73]) und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.

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, und 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, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit), sowie die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf die finanziellen Mittel des Patienten [74]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [75].

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 [73,76]. Auch der EORTC-QLQ-BR23 wurde in einer Reihe von Studien sowohl indikationsspezifisch als auch für den Einsatz in verschiedenen Ländern validiert [77].

Beide Fragebögen sind in der Praxis etabliert, und werden in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität vielfach angewendet und empfohlen [74,77-85].

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 [73]. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgt subjektiv, unbeeinflusst durch außen 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 [86-88]. 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 wurde 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 wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens zehn Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand.

### ***Gesundheitszustand***

#### ***ECOG-PS***

Der ECOG-PS der Studienteilnehmerinnen in der Studie MONARCH-3 wurde regelmäßig dokumentiert. Er beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und somit deren Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Es handelt sich um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in sechs Kategorien. Auf Basis des daraus ermittelten Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Dadurch kann die geeignete Behandlung festgelegt oder modifiziert sowie eine Prognose ermittelt

werden. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt auf einer Skala von 0-5 eingestuft, die wie folgt definiert wird [89].

- 0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
- 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit
- 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- 5: Tod

Die Auswertung der Resultate zum ECOG-PS erfolgte innerhalb der Studie MONARCH-3 in Form einer Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ECOG-PS von  $\geq 2$ . Aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist jegliche Verschlechterung des ECOG-PS von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS  $\geq 3$  ist der Patient bereits großteils oder vollständig ans Bett gebunden, was eine weitere massive Einschränkung in seinem alltäglichen Leben bedeutet. Laut Literatur erfolgt eine verlässliche Einordnung des Patienten durch einen Onkologen in die beiden Gruppen ECOG-PS 0-2 bzw. ECOG-PS 3-4 (Wahrscheinlichkeit von 0,92 bzw. 0,82) [90]. Die Einordnung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines Patienten in eine Kategorie ECOG-PS  $\geq 2$  kann daher zuverlässig durch Fremdbeurteilung (Arzt) getroffen werden. Des Weiteren konnte in einer Analyse von 1.655 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung gezeigt werden, dass der ECOG-PS prognostisch für die Überlebenszeit sein kann. Dabei entspricht ein ECOG-PS 4 einer medianen Überlebenszeit von ungefähr 25 Tagen; dieser Wert erhöht sich für jede niedrigere Stufe des ECOG-PS auf das Doppelte (z. B. entspricht ein ECOG-PS 3 einem medianen Überleben von etwa 50 Tagen) [91].

#### *EQ-5D*

Um die Dokumentation des Gesundheitszustands zu unterstützen, wurde 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 [92]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [92-94]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [81,83,95-96]. 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 wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung untersucht. Als dauerhafte Verschlechterung wurde entweder der Anstieg der EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod jeglicher Ursache 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 [97].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [10-11]. 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 [77,98]. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie MONARCH-3 wurden für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 (kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) sowie die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) 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 [73].

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 (GCP, ICH E6) erstellt [99]. 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 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, 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 [99]. 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 [31]. 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 u. a. 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 [100]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Kategorien unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt. Des Weiteren werden Inzidenzraten für SOC und/oder PT für die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse der Kategorien unerwünschte Ereignisse ( $\geq 30\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 2\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je  $\geq 1\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) im Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt. Bei der Beschreibung der SOC und PT wird nur auf die SOC und PT näher eingegangen, die in der FI von Abemaciclib den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ zugeordnet werden können [1]. Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die unter der Therapie mit Abemaciclib bzw. Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren im Allgemeinen üblicherweise zu erwarten sind (Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö, erhöhter ALT- und AST-Wert, venöse Thromboembolie sowie erhöhter Kreatinin-Wert). Grundsätzlich zu berücksichtigen ist, dass die PT teilweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [3-4].

### 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<sup>7</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

<sup>7</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG (Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer) vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 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 Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus Einzelstudien angewiesen.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt:

- Für progressionsfreies Überleben wurde die Bewertung des Tumors anhand der Endpunkte objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate dargestellt. Da es sich hierbei um binäre Daten handelt, wurden das RR, das OR sowie die RD als Effektmaße verwendet.
- Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde zusätzlich die Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie betrachtet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In der Studie MONARCH-3 waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Die Subgruppenanalysen für diese beiden Endpunkte umfassen zum einen die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline

- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) sowie
- Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorgegangene endokrine Therapie).

Das Merkmal Art der Erkrankung wird im Fall von vorliegender Heterogenität endpunktübergreifend als Subpopulationen dargestellt (Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.1).

Zum anderen waren die nachfolgend aufgeführten Subgruppen in der MONARCH-3-Studie präspezifiziert:

- NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol)
- Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv<sup>10</sup>)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

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.

Eine Subgruppenanalyse für den Schweregrad der Erkrankung wird durch das Merkmal Krankheitsstadium (de novo Metastasierung bzw. wiederkehrende Metastasierung) repräsentiert. Außerdem spiegelt der ECOG-PS den Schweregrad der Erkrankung wider.

Bei den Trennpunkten handelt es sich grundsätzlich um die in der MONARCH-3-Studie präspezifizierten Werte, die auch die üblichen Kategorisierungen aus Leitlinien und Literatur widerspiegeln.

Die Wahl der Subgruppen inklusive Trennpunkte begründet sich im Detail wie folgt:

### **Stratifizierungsfaktoren**

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen [5-7]. 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, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [6,8-9]. Somit ist die Untersuchung nach Art der Erkrankung in der Studie MONARCH-3 relevant.

---

<sup>10</sup> Aufgrund einer sehr geringen Anzahl von Patientinnen mit dieser Ausprägung werden bei den Analysen nur die beiden anderen Ausprägungen berücksichtigt.

Das Ansprechen auf eine vorhergehende endokrine Therapie und/oder ein verlängertes behandlungsfreies Intervall in der Behandlung des frühen Brustkrebs wird als positiver prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine weitere endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium gesehen [101]. Folglich war eine Untersuchung der vorangegangenen (neo-)adjuvanten Therapie in der Studie MONARCH-3 von Interesse, um mögliche Unterschiede im Ansprechen der Patientinnen auf die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zu beobachten.

### **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.

#### ***NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol)***

Da die Studienteilnehmer als NSAI sowohl Anastrozol als auch Letrozol erhalten konnten, wurde in einer Subgruppenanalyse ein etwaiger Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Wirkstoffen untersucht. Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigten sich in Studien bereits ähnliche Überlebensvorteile für Anastrozol und Letrozol. Nur in wenigen Studien konnte eine leichte Überlegenheit von Letrozol gegenüber Anastrozol beobachtet werden [102]. Um Unterschiede in der Studie MONARCH-3 gänzlich ausschließen zu können, erscheint ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen sinnvoll.

#### ***Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv)***

Das jeweilige Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv) der Patienten wurde als weiterer prognostischer Faktor untersucht. Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [103] bzw. Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs [104] ist eine de novo Metastasierung mit einer günstigeren Prognose verbunden als eine wiederkehrende Metastasierung. Diese Patientinnen haben eine therapienaive Erkrankung, die vermutlich meist mit einem geringeren Risiko für eine Resistenzbildung gegenüber einer systemischen Therapie einhergeht [103-104]. Ein lokoregionäres Rezidiv dagegen ist i. d. R. mit einem systemischen Rezidiv der Erkrankung und einer schlechten Prognose verbunden [105].

#### ***Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)***

In der MONARCH-3-Studie 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 Weichanteile.

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 [106]. In den aktuellen RECIST-Kriterien (Version 1.1) werden nun solche Knochenmetastasen als messbar berücksichtigt, die einen Weichteil von >10 mm haben [48,106]. 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 Patienten 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) [9]. 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 [107]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [108].

#### ***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 [109]. Eine differenzierte Betrachtung nach geografischer Region sowie ethnischer Zugehörigkeit ist daher sinnvoll. Die Subgruppe geografische Region wurde in der Studie MONARCH-3 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.

#### ***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 [10,22]. 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 [110-111]. Eine getrennte Darstellung nach dem Progesteronrezeptorstatus erscheint daher sinnvoll.

### **ECOG-PS**

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 (siehe Abschnitt 4.2.5.2). 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 bedeutet eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber der Patient ist gehfähig; leichte körperliche Arbeit ist möglich, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit [89].

### **Nicht berücksichtigte Subgruppen**

Da es sich bei dem Patientenkollektiv der MONARCH-3-Studie um nur Frauen handelt, entfällt 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 (158 Zentren) der Studie MONARCH-3 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.

### **Statistische Methodik**

Zur Analyse der Subgruppen werden analog die Modelle der Gesamtanalysen (Ereigniszeitanalysen) verwendet. HR werden innerhalb jeder Subgruppe geschätzt wobei im Cox-Proportional-Hazard-Modell ein Interaktionsterm von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aufgenommen wird.

Relevant für das Vorliegen einer Heterogenität des Behandlungseffekts innerhalb von Subgruppen ist der Interaktionsterm von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe. 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. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wird auf einen Interaktionstest verzichtet.

Das Merkmal der Art der Erkrankung wird im Fall von vorliegender Heterogenität endpunktübergreifend als Subpopulationen dargestellt.

Für 39 Patienten (7,9%) ist die ethnische Zugehörigkeit nicht bekannt und für 18 Patienten (3,7%) in der Subgruppe „andere“ extrem heterogen (siehe Tabelle 4-10). Aus diesem Grund werden analog zum Vorgehen im Studienbericht die Subgruppen „nicht berichtet“ und „andere“ nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt und der Interaktionstest nur mit den Subgruppen „weiß/kaukasisch“ und „asiatisch“ berechnet.



Für das Merkmal Krankheitsstadium beschränkt sich die Subgruppenanalyse auf die Gruppen „de novo Metastasierung“ und „wiederkehrende Metastasierung“. Die Subgruppe „lokoregionäres Rezidiv“ wurde - entsprechend dem Vorgehen im Studienbericht - aufgrund kleiner Gruppengröße (16 Patienten; 3,2%) nicht mit einbezogen.

Zu Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>11</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>12</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>13</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>14</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>15</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

<sup>11</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>14</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>15</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>16</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

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

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer   | Therapiearme   |
|---|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM)   | Ja                         | Ja                | Laufend  | 28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol<br><br>Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |
| MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ)<br>- Kombination mit Anastrozol/Letrozol | Nein                       | Ja                | Laufend  | 28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol<br><br>Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 03.09.2018.

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

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

| Studienbezeichnung         | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                   |
|----------------------------|---|
| MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ) | Es handelt sich um eine laufende Studie für die noch 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 03.09.2018 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 110 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

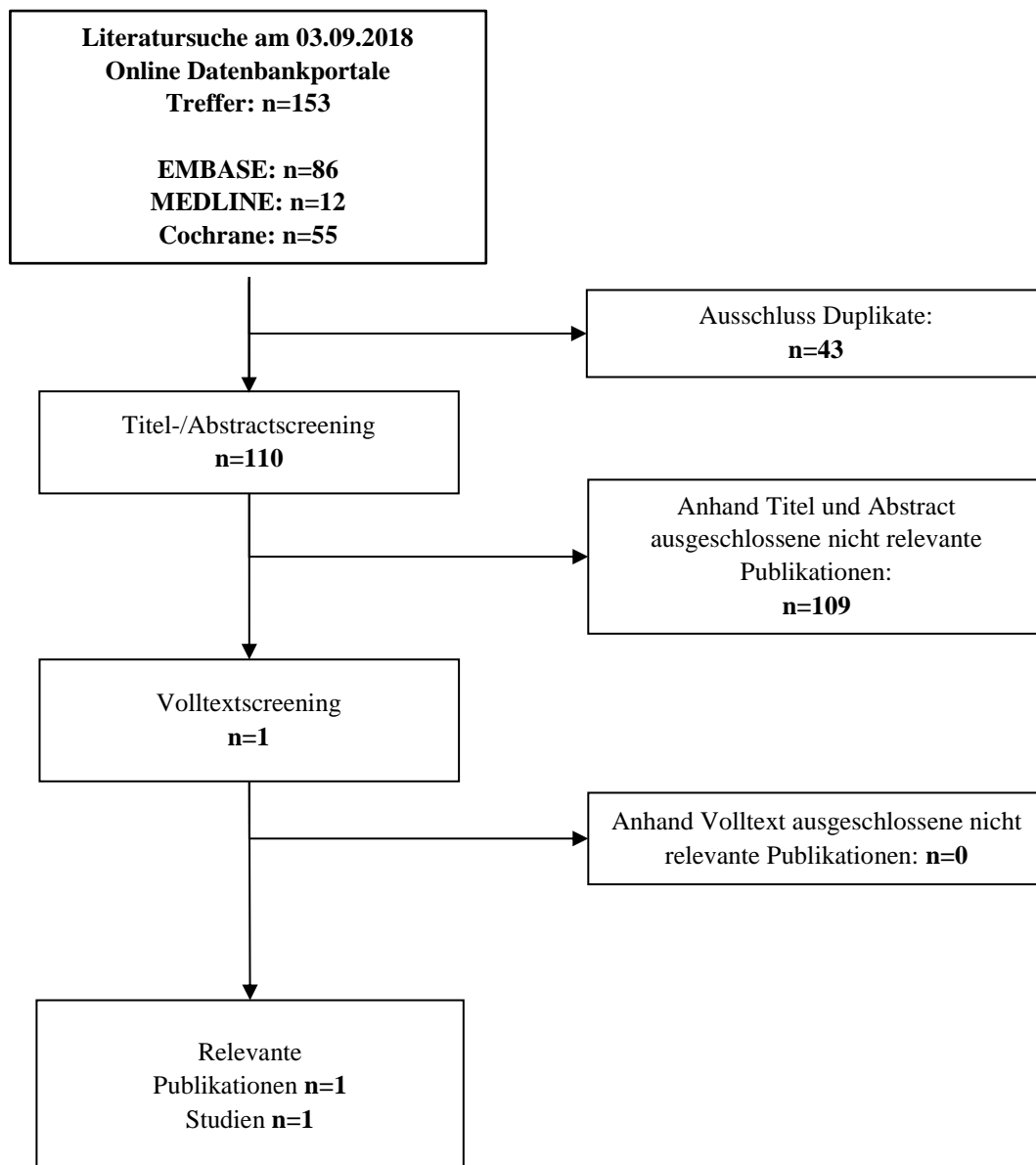


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant identifizierte eine relevante Publikation, in der die Daten der Studie MONARCH-3 präsentiert werden: Goetz et al. 2017 [112].

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

*Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )   | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|--|--|---|---|--|
| MONARCH-3<br>(I3Y-MC-JPBM)   | Clinicaltrials.gov<br>[NCT02246621] [113]<br>EU-CTR<br>[2014-001502-18] [114]<br>ICTRP<br>[NCT02246621] [115]<br>PharmNet.Bund<br>[2014-001502-18] [116] | Ja  | Ja [112]  | Laufend                                    |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br/>Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> |  |   |   |  |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 03.09.2018.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien*

*einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>  |  |                               |
|---|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>   |   |   |                          |                                  |  |                               |
| <b>Placebokontrolliert</b>  |   |   |                          |                                  |  |                               |
| Nicht zutreffend  |   |   |                          |                                  |  |                               |
| <b>Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |   |   |                          |                                  |  |                               |
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM)   | Ja  | Ja  | Nein                     | Ja [3-4]                         | Ja [113-116]                                   | Ja [112]                      |
| <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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> |   |   |                          |                                  |  |                               |

Für prä-/perimenopausale Patientinnen konnten in der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine RCT identifiziert werden, die für einen direkten Vergleich zwischen der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie) und der vom G-BA vergebenen ZVT herangezogen werden können.



Für postmenopausale Patientinnen wurde die Studie MONARCH-3 identifiziert, welche eine Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) gegenüber einer Behandlung mit Placebo und einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) als initiale endokrine Therapie vergleicht. Diese Studie wird in den nachfolgenden Abschnitten zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Population der postmenopausalen Patientinnen (initiale endokrine Therapie) herangezogen. Für postmenopausale Patientinnen, die bereits zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, konnte keine RCT identifiziert werden, die für einen direkten Vergleich zwischen der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer und der vom G-BA vergebenen ZVT herangezogen werden kann.

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

| <b>Studie</b>   | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>  | <b>Interventionen</b><br><b>(Zahl der</b><br><b>randomisierten</b><br><b>Patienten)</b>        | <b>Studiendauer</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>  | <b>Ort und Zeitraum</b><br><b>der Durchführung</b>  | <b>Primärer Endpunkt;</b><br><b>patientenrelevante</b><br><b>sekundäre Endpunkte</b>  |
|---|---|--|--|--|---|---|
| MONARCH-3<br>(I3Y-MC-<br>JPBM)  | RCT, doppelblind,<br>parallel, Phase-III,<br>Randomisierungs-<br>verhältnis 2:1                           | Erwachsene<br>Patientinnen mit<br>einem<br>Hormonrezeptor-<br>positiven, HER2-<br>negativen lokal<br>rezidierten oder<br>metastasierten<br>Brustkrebs ohne<br>vorangegangene<br>systemische<br>Therapie. | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol (n=328)<br>Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol (n=165) | <u>Behandlung:</u> Die<br>Behandlung erfolgte in<br>4-wöchigen Zyklen bis<br>zur Krankheits-<br>progression, Einschluss<br>in eine andere klinische<br>Studie oder<br>Entscheidung des<br>Therapieabbruchs durch<br>Prüfarzt, Patientin oder<br>Sponsor.<br><u>Nachbeobachtung:</u><br>Kurzzeit-follow-up aller<br>Patientinnen bis 30 Tage<br>nach der letzten Dosis.<br>Langzeit-Follow-up alle<br>12 Wochen (±14 Tage)<br>so lange die Patientin am<br>Leben oder die Studie<br>noch nicht beendet war. | International,<br>multizentrisch in 22<br>Ländern an 158<br>Zentren (Australien,<br>Österreich, Belgien,<br>Kanada, Deutschland,<br>Spanien, Frankreich,<br>Vereinigtes<br>Königreich<br>Großbritannien und<br>Nordirland,<br>Griechenland, Israel,<br>Italien, Japan,<br>Republik Korea,<br>Mexiko, Niederlande,<br>Neuseeland,<br>Russland, Slowakei,<br>Schweden, Türkei,<br>Taiwan, USA)<br>18.11.2014 (erste<br>Patientin behandelt)<br>11.11.2015 (letzte<br>Patientin behandelt) | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Progressionsfreies<br>Überleben<br><br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Gesamtüberleben,<br>objektive Ansprechrage,<br>Krankheitskontrollrate,<br>klinische Nutzenrate,<br>Dauer des Ansprechens<br><br><u>Weitere Endpunkte:</u><br>Symptomatik und<br>gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität<br>(EORTC-QLQ-C30,<br>EORTC-QLQ-BR23),<br>Gesundheitszustand<br>(EQ-5D VAS),<br>Sicherheit |
| Abkürzungen: 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; n: Anzahl der Patientinnen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala |   |  |  |  |   |   |

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

| Studie   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol   | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol  | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i>   |
|--|---|--|---|
| MONARCH-3  | Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol oral 1 mg oder Letrozol oral 2,5 mg (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | Placebo oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol oral 1 mg oder Letrozol oral 2,5 mg (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | <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.<br><u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen ( $\pm 14$ Tage) so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. |
| Abkürzungen: Mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie |   |  |   |

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

| <b>Studie</b><br><b>MONARCH-3</b> | <b>Abemaciclib+</b><br><b>Anastrozol/Letrozol</b><br><b>(N=328)</b> | <b>Placebo+</b><br><b>Anastrozol/Letrozol</b><br><b>(N=165)</b> | <b>Gesamt</b><br><b>(N=493)</b> |
|-----------------------------------|---|---|---------------------------------|
| Geschlecht, n (%)                 |   |   |                                 |
| Weiblich                          | 328 (100,0)   | 165 (100,0)   | 493 (100,0)                     |
| Alter, Jahre                      |   |   |                                 |
| Mittelwert (SD)                   | 63,13 (9,92)  | 62,92 (9,96)  | 63,05 (9,92)                    |
| Median (Min-Max)                  | 63,0 (38,0; 87,0)   | 63,0 (32,0; 88,0)   | 63,0 (32,0; 88,0)               |
| Altersgruppe 1, n (%)             |   |   |                                 |
| <65                               | 180 (54,9)  | 91 (55,2)   | 271 (55,0)                      |
| ≥65                               | 148 (45,1)  | 74 (44,8)   | 222 (45,0)                      |
| Altersgruppe 2, n (%)             |   |   |                                 |
| <65                               | 180 (54,9)  | 91 (55,2)   | 271 (55,0)                      |
| ≥65 und <75                       | 106 (32,3)  | 54 (32,7)   | 160 (32,5)                      |
| ≥75 und <85                       | 37 (11,3)   | 18 (10,9)   | 55 (11,2)                       |
| ≥85                               | 5 (1,5)   | 2 (1,2)   | 7 (1,4)                         |
| Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)  |   |   |                                 |
| Weiß/kaukasisch                   | 186 (56,7)  | 102 (61,8)  | 288 (58,4)                      |
| Asiatisch                         | 103 (31,4)  | 45 (27,3)   | 148 (30,0)                      |
| Andere                            | 11 (3,4)  | 7 (4,2)   | 18 (3,7)                        |
| Nicht berichtet                   | 28 (8,5)  | 11 (6,7)  | 39 (7,9)                        |
| Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)  |   |   |                                 |
| Hispanisch/latino                 | 32 (9,8)  | 12 (7,3)  | 44 (8,9)                        |
| Nicht hispanisch/latino           | 230 (70,1)  | 125 (75,8)  | 355 (72,0)                      |
| Nicht berichtet                   | 66 (20,1)   | 28 (17,0)   | 94 (19,1)                       |
| Geografische Region, n (%)        |   |   |                                 |
| Europa                            | 166 (50,6)  | 93 (56,4)   | 259 (52,5)                      |
| Asien                             | 102 (31,1)  | 42 (25,5)   | 144 (29,2)                      |
| Nordamerika                       | 60 (18,3)   | 30 (18,2)   | 90 (18,3)                       |
| ECOG-PS, n (%)                    |   |   |                                 |
| 0                                 | 192 (58,5)  | 104 (63,0)  | 296 (60,0)                      |
| 1                                 | 136 (41,5)  | 61 (37,0)   | 197 (40,0)                      |
| Art der Erkrankung, n (%)         |   |   |                                 |
| Viszerale Metastasen              | 172 (52,4)  | 89 (53,9)   | 261 (52,9)                      |
| Nur Knochenmetastasen             | 70 (21,3)   | 39 (23,6)   | 109 (22,1)                      |
| Andere                            | 86 (26,2)   | 37 (22,4)   | 123 (24,9)                      |

| <b>Studie<br/>MONARCH-3</b>  | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=328)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=165)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=493)</b> |
|--|---|---|---------------------------|
| Dauer der Erkrankung (Monate) <sup>a</sup>   |   |   |                           |
| Mittelwert (SD)  | 79,6 (92,3)   | 74,5 (77,6)   | 77,9 (87,6)               |
| Median (Q1; Q3)  | 53,5 (1,4; 132,0)                                       | 63,1 (2,2; 120,6)                                   | 56,6 (1,6; 127,1)         |
| Min, Max   | 0,4; 521,6  | 0,3; 319,8  | 0,3; 521,6                |
| Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)                               |   |   |                           |
| Brustkrebs, duktales Karzinom  | 229 (69,8)  | 128 (77,6)  | 357 (72,4)                |
| Brustkrebs, lobuläres Karzinom   | 32 (9,8)  | 18 (10,9)   | 50 (10,1)                 |
| Andere   | 63 (19,2)   | 18 (10,9)   | 81 (16,4)                 |
| Fehlend  | 4 (1,2)   | 1 (0,6)   | 5 (1,0)                   |
| Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)                        |   |   |                           |
| Stadium 0  | 1 (0,3)   | 1 (0,6)   | 2 (0,4)                   |
| Stadium I  | 32 (9,8)  | 21 (12,7)   | 53 (10,8)                 |
| Stadium II   | 88 (26,8)   | 51 (30,9)   | 139 (28,2)                |
| Stadium III  | 62 (18,9)   | 24 (14,5)   | 86 (17,4)                 |
| Stadium IV   | 132 (40,2)  | 61 (37,0)   | 193 (39,1)                |
| Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%) |   |   |                           |
| GX   | 82 (25,0)   | 40 (24,2)   | 122 (24,7)                |
| G1   | 33 (10,1)   | 21 (12,7)   | 54 (11,0)                 |
| G2   | 144 (43,9)  | 72 (43,6)   | 216 (43,8)                |
| G3   | 49 (14,9)   | 27 (16,4)   | 76 (15,4)                 |
| Fehlend  | 20 (6,1)  | 5 (3,0)   | 25 (5,1)                  |
| Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)                          |   |   |                           |
| Rezidivierend lokal fortgeschritten  | 9 (2,7)   | 5 (3,0)   | 14 (2,8)                  |
| Metastasierend   | 316 (96,3)  | 159 (96,4)  | 475 (96,3)                |
| Unbekannt  | 3 (0,9)   | 1 (0,6)   | 4 (0,8)                   |
| Rezeptorstatus, n (%)  |   |   |                           |
| Positiver Hormonrezeptor   | 328 (100,0)   | 164 (99,4)  | 492 (99,8)                |
| ER+/PgR+   | 253 (77,1)  | 127 (77,0)  | 380 (77,1)                |
| ER+/PgR-   | 70 (21,3)   | 36 (21,8)   | 106 (21,5)                |
| ER+/PgR unbekannt  | 3 (0,9)   | 1 (0,6)   | 4 (0,8)                   |
| ER-/PgR+   | 2 (0,6)   | 0   | 2 (0,4)                   |
| Fehlend  | 0   | 1 (0,6)   | 1 (0,2)                   |

| <b>Studie<br/>MONARCH-3</b>                                 | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=328)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=165)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=493)</b> |
|---|---|---|---------------------------|
| HER2 Status, n (%)  |   |   |                           |
| Negativ   | 328 (100,0)   | 164 (99,4)  | 492 (99,8)                |
| Fehlend   | 0   | 1 (0,6)   | 1 (0,2)                   |
| Vorangegangene (neo-)adjuvante<br>endokrine Therapie, n (%) |   |   |                           |
| Aromatasehemmer   | 85 (25,9)   | 50 (30,3)   | 135 (27,4)                |
| Andere  | 65 (19,8)   | 30 (18,2)   | 95 (19,3)                 |
| Keine vorangegangene endokrine<br>Therapie                  | 178 (54,3)  | 85 (51,5)   | 263 (53,3)                |
| Messbare Erkrankung zu Baseline, n (%)                      |   |   |                           |
| Ja  | 267 (81,4)  | 130 (78,8)  | 397 (80,5)                |
| Nein  | 61 (18,6)   | 35 (21,2)   | 96 (19,5)                 |
| Anzahl betroffener Organe, n (%)                            |   |   |                           |
| 1   | 96 (29,3)   | 47 (28,5)   | 143 (29,0)                |
| 2   | 76 (23,2)   | 42 (25,5)   | 118 (23,9)                |
| ≥3  | 154 (47,0)  | 75 (45,5)   | 229 (46,5)                |
| Fehlend   | 2 (0,6)   | 1 (0,6)   | 3 (0,6)                   |
| Lokalisation der Erkrankung, n (%)                          |   |   |                           |
| Knochen   | 202 (61,6)  | 117 (70,9)  | 319 (64,7)                |
| Lymphknoten   | 183 (55,8)  | 85 (51,5)   | 268 (54,4)                |
| Lunge   | 121 (36,9)  | 50 (30,3)   | 171 (34,7)                |
| Brust   | 120 (36,6)  | 58 (35,2)   | 178 (36,1)                |
| Leber   | 48 (14,6)   | 30 (18,2)   | 78 (15,8)                 |
| Rippenfell  | 39 (11,9)   | 25 (15,2)   | 64 (13,0)                 |
| Andere viszerale  | 24 (7,3)  | 15 (9,1)  | 39 (7,9)                  |
| Weichgewebe   | 24 (7,3)  | 9 (5,5)   | 33 (6,7)                  |
| Bauchfell   | 13 (4,0)  | 6 (3,6)   | 19 (3,9)                  |
| Haut  | 9 (2,7)   | 2 (1,2)   | 11 (2,2)                  |
| Andere  | 5 (1,5)   | 0   | 5 (1,0)                   |
| Hirn  | 0   | 1 (0,6)   | 1 (0,2)                   |
| Krankheitsstadium, n (%)                                    |   |   |                           |
| De novo Metastasierung                                      | 135 (41,2)  | 61 (37,0)   | 196 (39,8)                |
| Wiederkehrende Metastasierung                               | 182 (55,5)  | 99 (60,0)   | 281 (57,0)                |
| Lokoregionäres Rezidiv                                      | 11 (3,4)  | 5 (3,0)   | 16 (3,2)                  |

| <b>Studie</b><br><b>MONARCH-3</b>  | <b>Abemaciclib+</b><br><b>Anastrozol/Letrozol</b><br><b>(N=328)</b> | <b>Placebo+</b><br><b>Anastrozol/Letrozol</b><br><b>(N=165)</b> | <b>Gesamt</b><br><b>(N=493)</b> |
|--|---|---|---------------------------------|
| Patienten mit adjuvanter Therapie, n (%)   | 140   | 72  | 212                             |
| n (%) <sup>b</sup>   | 137 (97,9)  | 72 (100,0)  | 209 (98,6)                      |
| Krankheitsfreie Zeit (Monate)  |   |   |                                 |
| Mittelwert (min; max)  | 50,4 (0,0; 271,1)   | 37,4 (0,0; 186,2)   | 48,6 (0,0; 271,1)               |
| Q1-Q3  | 32,0-75,0   | 23,1-73,6   | 27,1-74,6                       |
| ≤24 Monate   | 22 (15,7)   | 19 (26,4)   | 41 (19,3)                       |
| >24 Monate   | 115 (82,1)  | 53 (73,6)   | 168 (79,2)                      |
| ≤60 Monate   | 86 (61,4)   | 47 (65,3)   | 133 (62,7)                      |
| >60 Monate   | 51 (36,4)   | 25 (34,7)   | 76 (35,8)                       |
| ≤120 Monate  | 122 (87,1)  | 64 (88,9)   | 186 (87,7)                      |
| >120 Monate  | 15 (10,7)   | 8 (11,1)  | 23 (10,8)                       |
| a: definiert als Zeit von initialer Diagnose bis zum Datum der Randomisierung  |   |   |                                 |
| b: Anzahl an Patienten, die in die Auswertung der Krankheitsfreien Zeit eingegangen sind.  |   |   |                                 |
| Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptoren; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; PgR: Progesteronrezeptor; Q: Interquartilsabstand; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie SD: Standardabweichung |   |   |                                 |

Tabelle 4-11: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie<br/>MONARCH-3</b>  | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=328)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=165)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=493)</b> |
|--|---|---|---------------------------|
| Vorangegangene Krebstherapie, n (%)  |   |   |                           |
| Chirurgischer Eingriff   | 211 (64,3)  | 112 (67,9)  | 323 (65,5)                |
| Systemische Therapie   | 166 (50,6)  | 85 (51,5)   | 251 (50,9)                |
| Strahlentherapie   | 141 (43,0)  | 89 (53,9)   | 230 (46,7)                |
| Chirurgischer Eingriff: Intention, n (%)   |   |   |                           |
| Kurative Behandlung  | 201 (61,3)  | 102 (61,8)  | 303 (61,5)                |
| Palliative Behandlung  | 23 (7,0)  | 17 (10,3)   | 40 (8,1)                  |
| Strahlentherapie: Grund, n (%)   |   |   |                           |
| Neoadjuvant  | 8 (2,4)   | 4 (2,4)   | 12 (2,4)                  |
| Adjuvant   | 110 (33,5)  | 73 (44,2)   | 183 (37,1)                |
| Neoadjuvant und Adjuvant   | 2 (0,6)   | 0   | 2 (0,4)                   |
| Fortgeschritten oder metastatisch  | 31 (9,5)  | 20 (12,1)   | 51 (10,3)                 |
| Systemische Therapie: Grund und Art, n (%)   |   |   |                           |
| Neoadjuvant und/oder Adjuvant  | 166 (50,6)  | 85 (51,5)   | 251 (50,9)                |
| Chemotherapie  | 125 (38,1)  | 66 (40,0)   | 191 (38,7)                |
| Endokrin   | 141 (43,0)  | 78 (47,3)   | 219 (44,4)                |
| Andere   | 4 (1,2)   | 0   | 4 (0,8)                   |
| Target   | 3 (0,9)   | 0   | 3 (0,6)                   |
| Neoadjuvant  | 25 (7,6)  | 20 (12,1)   | 45 (9,1)                  |
| Chemotherapie  | 23 (7,0)  | 17 (10,3)   | 40 (8,1)                  |
| Endokrin   | 2 (0,6)   | 7 (4,2)   | 9 (1,8)                   |
| Andere   | 1 (0,3)   | 0   | 1 (0,2)                   |
| Target   | 1 (0,3)   | 0   | 1 (0,2)                   |
| Adjuvant   | 160 (48,8)  | 78 (47,3)   | 238 (48,3)                |
| Chemotherapie  | 114 (34,8)  | 54 (32,7)   | 168 (34,1)                |
| Endokrin   | 140 (42,7)  | 72 (43,6)   | 212 (43,0)                |
| Andere   | 3 (0,9)   | 0   | 3 (0,6)                   |
| Target   | 3 (0,9)   | 0   | 3 (0,6)                   |
| Abkürzungen: n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |   |                           |



Tabelle 4-12: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie<br/>MONARCH-3</b>  | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=328)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=165)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=493)</b> |
|--|---|---|---------------------------|
| Systematische Therapie; neoadjuvant und adjuvant, n (%)  | 141 (43,0)  | 78 (47,3)   | 219 (44,4)                |
| Aromatasehemmer  |   |   |                           |
| Anastrozol   | 46 (14,0)   | 26 (15,8)   | 72 (14,6)                 |
| Letrozol   | 29 (8,8)  | 23 (13,9)   | 52 (10,5)                 |
| Exemestan  | 14 (4,3)  | 8 (4,8)   | 22 (4,5)                  |
| Andere endokrine Therapien   |   |   |                           |
| Tamoxifen  | 87 (26,5)   | 43 (26,1)   | 130 (26,4)                |
| Goserelin  | 4 (1,2)   | 1 (0,6)   | 5 (1,0)                   |
| Toremifen  | 3 (0,9)   | 1 (0,6)   | 4 (0,8)                   |
| Leuprorelin  | 2 (0,6)   | 0   | 2 (0,4)                   |
| Patienten mit endokriner Therapie für neoadjuvante Therapie, n (%)   | 2 (0,6)   | 7 (4,2)   | 9 (1,8)                   |
| Aromatasehemmer  |   |   |                           |
| Letrozol   | 0   | 3 (1,8)   | 3 (0,6)                   |
| Anastrozol   | 0   | 1 (0,6)   | 1 (0,2)                   |
| Exemestan  | 0   | 1 (0,6)   | 1 (0,2)                   |
| Andere endokrine Therapien   |   |   |                           |
| Tamoxifen  | 2 (0,6)   | 3 (1,8)   | 5 (1,0)                   |
| Patienten mit endokriner Therapie für adjuvante Therapie, n (%)  | 140 (42,7)  | 72 (43,6)   | 212 (43,0)                |
| Aromatasehemmer  |   |   |                           |
| Anastrozol   | 46 (14,0)   | 25 (15,2)   | 71 (14,4)                 |
| Letrozol   | 30 (9,1)  | 20 (12,1)   | 50 (10,1)                 |
| Exemestan  | 14 (4,3)  | 7 (4,2)   | 21 (4,3)                  |
| Andere endokrine Therapien   |   |   |                           |
| Goserelin  | 4 (1,2)   | 1 (0,6)   | 5 (1,0)                   |
| Toremifen  | 3 (0,9)   | 1 (0,6)   | 4 (0,8)                   |
| Leuprorelin  | 2 (0,6)   | 0   | 2 (0,4)                   |
| Tamoxifen  | 84 (25,6)   | 40 (24,2)   | 124 (25,2)                |
| Abkürzungen: n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |   |                           |

Tabelle 4-13: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-3

| <b>Postprogressionstherapie</b>                            | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=328)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/Letrozol<br/>(N=165)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=493)</b> |
|--|---|---|---------------------------|
| Patienten, die einen Progress hatten                       | 201 (61,3)  | 127 (77,0)  | 328 (66,5)                |
| <b>Systemische Therapie</b>                                |   |   |                           |
| <b>Insgesamt</b>   | 135 (41,2)  | 104 (63,0)  | 239 (48,5)                |
| <b>Chemotherapie</b>                                       | 70 (21,3)   | 60 (36,4)   | 130 (26,4)                |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet:                    |   |   |                           |
| Paclitaxel   | 35 (10,7)   | 34 (20,6)   | 69 (14,0)                 |
| Capecitabin  | 34 (10,4)   | 27 (16,4)   | 61 (12,4)                 |
| <b>Endokrine Therapie</b>                                  | 107 (32,6)  | 82 (49,7)   | 189 (38,3)                |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet:                    |   |   |                           |
| Fulvestrant  | 54 (16,5)   | 47 (28,5)   | 101 (20,5)                |
| Exemestan  | 32 (9,8)  | 31 (18,8)   | 63 (12,8)                 |
| Letrozol   | 32 (9,8)  | 14 (8,5)  | 46 (9,3)                  |
| <b>Andere systemische Therapie</b>                         | 14 (4,3)  | 19 (11,5)   | 33 (6,7)                  |
| <b>Zielgerichtete Therapie</b>                             | 34 (10,4)   | 39 (23,6)   | 73 (14,8)                 |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet:                    |   |   |                           |
| Everolimus   | 23 (7,0)  | 19 (11,5)   | 42 (8,5)                  |
| <b>Operativer Eingriff</b>                                 | 5 (1,5)   | 8 (4,8)   | 13 (2,6)                  |
| <b>Strahlentherapie</b>                                    | 30 (9,1)  | 27 (16,4)   | 57 (11,6)                 |
| Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse |   |   |                           |

Tabelle 4-14: Behandlungsdauer der Studienmedikation in der Studie MONARCH 3

| Behandlung                 | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Abemaciclib bzw. Placebo   |                                     |                                 |
| - Dauer (Median in Wochen) | 66,57                               | 60,29                           |
| - Zyklen (Median)          | 16                                  | 15                              |
| Anastrozol                 |                                     |                                 |
| - Dauer (Median in Wochen) | 81,43                               | 44,14                           |
| - Zyklen (Median)          | 19,5                                | 10                              |
| Letrozol                   |                                     |                                 |
| - Dauer (Median in Wochen) | 73,85                               | 64,00                           |
| - Zyklen (Median)          | 18                                  | 15                              |

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

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

### Studienbeschreibung

Die zulassungsbegründende Studie MONARCH-3 ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei erwachsenen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie. Eingeschlossen waren Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung im Allgemeinen, die nicht für eine kurative Therapie geeignet waren oder Patientinnen mit metastasierter Erkrankung. Bei Studieneintritt befanden sich letztendlich alle Patientinnen im lokal fortgeschrittenen (2,8%) oder metastasierten Stadium (96,3%). Es wurden lediglich postmenopausale Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen. Abemaciclib bzw. Placebo wurden zweimal täglich (alle 12 Stunden, 150 mg) oral eingenommen. Zusätzlich zu Abemaciclib oder dem passenden Placebo erhielten die Patienten täglich (alle 24 Stunden, oral) Anastrozol (1 mg) oder Letrozol (2,5 mg).

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-3 war das progressionsfreie Überleben, definiert als 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, Dauer des Ansprechens. Weitere Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

### **Patientencharakteristika**

Es wurden 328 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 165 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Insgesamt hatten 52,9% der Patientinnen eine viszerale Erkrankung und 22,1% nur Knochenmetastasen. Etwa die Hälfte der Patienten (53,3%) hatte zuvor noch keine endokrine Therapie im (neo-)adjuvanten Stadium erhalten, während 27,4% bereits mit einem Aromatasehemmer und 19,3% mit einer anderen endokrinen Therapie behandelt worden waren. Bei 57% der Patientinnen war das Krankheitsstadium wiederkehrend metastasierend, bei 39,8% de novo metastasierend und nur bei wenigen ein lokoregionäres Rezidiv (3,2%).

Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 63 Jahren. Im Abemaciclib-Arm hatten 58,5% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0, in der Placebo-Gruppe 63%. Im Abemaciclib-Arm bzw. Placebo-Arm waren 56,7% bzw. 61,8% kaukasischer und 31,4% bzw. 27,3% asiatischer Herkunft. 70,8% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa oder Nordamerika.

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-3 beide Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (Tabelle 4-10).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Abemaciclib herangezogenen Studie MONARCH-3 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 postmenopausaler Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext abweicht.

In der Studie MONARCH-3 stammten 70,8% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 58,4% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß. Mit einer Altersspanne von 32-88 Jahren<sup>17</sup> und einem medianen Alter von 63 Jahren sind die in die Studie MONARCH-3 eingeschlossenen Patientinnen auch altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar.

Obwohl die Studienpopulation der Studie MONARCH-3 vornehmlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasst, handelte es sich hierbei um Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige

---

<sup>17</sup> Patientinnen mit einem Alter unter 60 Jahren hatten vor Studieneintritt eine bilaterale Oophorektomie erfahren oder waren seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch und somit als postmenopausal zu betrachten [3-4].

Faktoren aufwiesen: Bei nahezu allen Patientinnen konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (96,3%), die bei 57% der Patientinnen eine wiederkehrende war, und bei 46,5% der Patientinnen fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Organe. 52,9% der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf, was in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [23] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [117] steht. Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [6] 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 Zustandes 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-3 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden.

Zudem wurden die Patientinnen in der Studie MONARCH-3 entsprechend den aktuellen nationalen und internationalen Behandlungsstandards therapiert, so dass auch in dieser Hinsicht die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist:

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs eine systemische endokrinbasierte Therapie indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [10-11].

In der Studie MONARCH-3 wurden Patientinnen mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol oder Placebo+Anastrozol/Letrozol behandelt, die zuvor noch keine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten. Es hatten 1,8% der Patientinnen eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation und 43,0% in der adjuvanten Behandlungssituation erhalten. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer und Tamoxifen zum Einsatz. Auswertungen des deutschen PRAEGNANT-Registers zeigen, dass auch in der klinischen Praxis in Deutschland als (neo-)adjuvante Therapie primär Aromatasehemmer oder Tamoxifen gegeben werden [118].

Die Wahl der endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium hängt jeweils individuell vom Menopausenstatus, von der Art der Vorbehandlung und von der Dauer des progressionsfreien Intervalls ab. Daher werden diese Aspekte auch bei der Übertragbarkeit berücksichtigt.

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für postmenopausale Patientinnen zunächst Aromatasehemmer, wenn diese zuvor adjuvant ausschließlich Tamoxifen erhalten haben oder noch keine adjuvante Therapie erfolgt ist und erwähnt Letrozol in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als weitere Option [10]. Die Behandlungsempfehlungen der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

gehen damit weitgehend konform [11]. In der S3-Leitlinie wird zudem auch der Einsatz von Fulvestrant in der ersten Therapielinie empfohlen, insbesondere wenn die Patientinnen noch nicht endokrin vorbehandelt sind [10].

Anastrozol und Letrozol, NSAI der dritten Generation, zeichnen sich durch eine hohe Selektivität für die Bindung an das Enzym Aromatase und eine geringe Kreuzreaktivität aus [119]. Seit diese Wirkstoffe ihre Wirksamkeit und zum Teil Überlegenheit gegenüber Tamoxifen zeigen konnten [120-121], werden sie vermehrt als initiale endokrine Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen [10-11].

Die in der Studie MONARCH-3 erfolgte Behandlung der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen entspricht demnach dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Ergebnisse werden zudem, analog der Stratifizierung der Art der Erkrankung und bei vorliegender Heterogenität, getrennt nach „viszerale Metastasen“, „nur Knochenmetastasen“ sowie „andere“ dargestellt und diskutiert. Dies begründet sich durch prognostische Unterschiede innerhalb dieser Gruppierungen [6,8-9].

#### 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 4-15: 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-3  | Ja  | Ja                              | Ja          | Ja                   | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                               |
| Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die MONARCH-3 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. 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 (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie). 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, 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 MONARCH-3 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.*

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Mortalität <sup>a</sup> | Morbidität <sup>b</sup> | Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup> | Unerwünschte Ereignisse |
|---|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| MONARCH-3   | Ja                      | Ja                      | Ja  | Ja                      |
| a: Gesamtüberleben<br>b: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik (Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS)<br>c: Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23<br>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala |                         |                         |   |                         |

#### Populationen

Die Ergebnisse je Endpunkt werden für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen (initiale endokrine Therapie) dargestellt und diskutiert.

## Datenschnitte

### 1. Datenschnitt

Am 31.01.2017 fand die erste geplante Interimanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben statt (die durchzuführen war, nachdem 189 Patientinnen das Ereignis objektive Progression bzw. Tod hatten, was ca. 80% der geplanten Ereignisse für die finale Analyse entsprach). Zu Datenschnitt 31.01.2017 wurden 194 Ereignisse verzeichnet [3].

### 2. Datenschnitt

Am 03.11.2017 fand die finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (durchzuführen nach 240 Ereignissen) statt. Zu diesem Datenschnitt wurden 246 Ereignisse (Progression bzw. Tod) verzeichnet. Die für die erste Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben geplante Anzahl an Ereignissen (n=189) war zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Zum Datenschnitt 03.11.2017 hatten sich 93 Todesfälle ereignet [4].

Alle in Modul 4A dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 03.11.2017.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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



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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| MONARCH-3   | <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Statistisches Modell:<br/>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 vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie und Art der Erkrankung per IWRS dargestellt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population:<br/>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.</p> |
| <p>Abkürzungen: 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 4-18: 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-3   | 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 ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-3. 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 für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |  | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |  | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Überlebenszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Überlebenszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt   | 63/328<br>(19,2)                    | NE [NE;NE]                             | 30/165<br>(18,2)                | NE [NE;NE]                             | 1,07 [0,69;1,66],<br>0,757          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |  |                                 |  |                                     |
| 1: aus Log-rank-Test; 2: in Monaten  |                                     |  |                                 |  |                                     |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar / nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                     |  |                                 |  |                                     |

Zum aktuellen Datenschnitt 03.11.2017 (finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben) hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 93 Todesfälle (63 [19%] unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 30 [18%] unter Placebo+Anastrozol/Letrozol) ereignet. Die für die erste Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben geplante Anzahl an Ereignissen (n=189) war somit zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes noch nicht erreicht. Eine weitere Interimanalyse ist nach 252 Todesfällen und die finale Analyse nach 315 Todesfällen geplant.

Auch die mediane Überlebenszeit war demzufolge in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der gesamten Population postmenopausaler Patientinnen (unstratifiziertes HR [95%-KI]: 1,07 [0,69;1,66], p=0,757), nicht statistisch signifikant. Die stratifizierte Analyse zeigte ein nahezu identisches Resultat (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68;1,63], p=0,802).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen sind diese Ergebnisse als unreif zu betrachten und können nicht sinnvoll interpretiert werden.

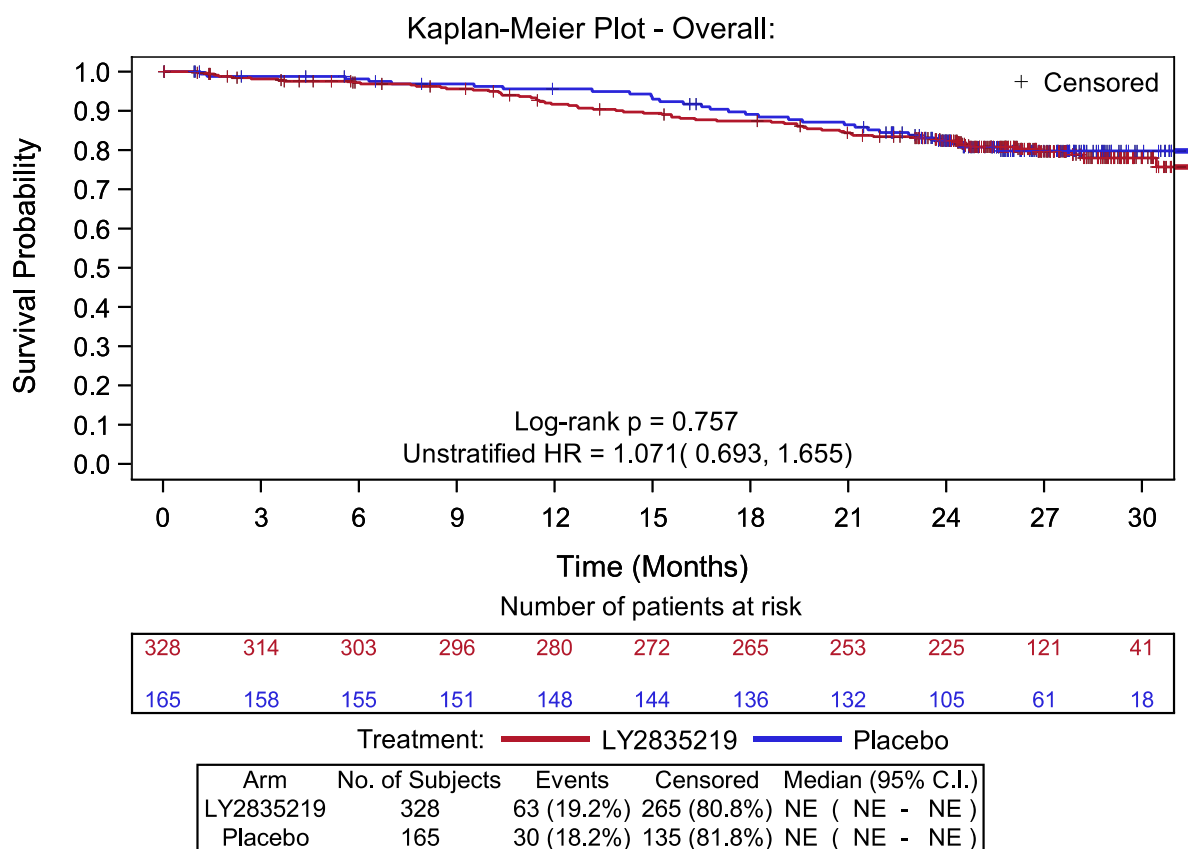


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)

### Heterogenitätstest

Um die Frage zu klären, ob die Subpopulationen nach Art der Erkrankung unterschiedliche Ergebnisse im Gesamtüberleben aufweisen, wurde ein Heterogenitätstest in Form eines Interaktionstests im Cox-Modell gerechnet. Dieser ergab einen p-Wert von 0,675. Die Tests zur Heterogenität für alle Endpunkte sind unter Abschnitt 4.3.1.3.2 in Tabelle 4-57 dargestellt.

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**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 4.3.1.2.1), die laut IQWiG [100] und G-BA [15] 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 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| MONARCH-3 | <p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell:<br/>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"> <li>– Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung (siehe Anhang 4-E, Item 4a, Einschlusskriterium 4) wurde objektive Progression gewertet, falls mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) sollte der Befund einer neuen Läsion eindeutig sein und nicht auf Befunde zurückzuführen sein, von denen angenommen wird, dass sie etwas anderes als einen Tumor darstellen (z B. könnten einige "neue" Knochenläsionen einfach Heilung oder Aufflackern vorbestehender Läsionen sein). Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war.</li> <li>– Für Patientinnen mit lokoregionär wiederkehrender Erkrankung, deren Operation ohne Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, wurde objektive Progression gewertet, falls der Tumor lokal oder regional wieder auftrat oder sich eine metastatische Erkrankung neu entwickelte.</li> <li>– 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.</li> <li>– 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"> <li>○ Datum der Randomisierung, falls zu Baseline oder nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde und die Patientin am Leben war.</li> <li>○ Datum der letzten Tumorbewertung, falls nach Baseline eine</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>Tumorbewertung durchgeführt wurde, die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine Progression aufwies, oder falls die Patientin vor dokumentierter Progression der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost-to-follow-up) war oder verstarb.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> <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 vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie und Art der Erkrankung per IWRS dargestellt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben wurde die Tumorbewertung anhand des besten Gesamtansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) betrachtet. Das beste Gesamtansprechen wurde während der Behandlung und während des Kurzzeit-follow-ups (30 Tage), jedoch vor Beginn einer Nachfolgetherapie nach Studienabbruch beobachtet. Das beste Gesamtansprechen umfasst die vier hierarchischen Kategorien komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung (die in der Studie verwendete Definition der Responsekriterien entsprach derjenigen in [48]), wobei der Patient zur höchsten Kategorie, die er während der Beobachtungszeit erreichte, gewertet wurde. Die Kategorie stabiler Krankheitsstatus wurde zudem in die Subkategorien mindestens sechs Monate und weniger als sechs Monate unterteilt. Patienten ohne Tumorbewertung oder ohne messbares Ansprechen fielen in die Kategorie „nicht auswertbar“.</p> <p>Aus dem besten Gesamtansprechen leiten sich die Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate wie folgt ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Objektive Ansprechrate, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt.</li> <li>– Krankheitskontrollrate, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen.</li> <li>– Klinische Nutzenrate, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder anhaltendem stabilem Krankheitsstatus für mindestens sechs Monate.</li> </ul> <p>Für genannte Raten wurden RR, OR und RD mit zugehörigen 95%-KI berechnet. Um den Unterschied der Behandlungsarme zu überprüfen wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet.</p> <p>Population:</p> <p>Für alle Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p> |
|        | <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; z. B.: zum Beispiel</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 4-21: 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-3   | 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 Studie MONARCH-3. Es wurden sämtliche Tumorbewertungen gesammelt und gespeichert. Das Tumoransprechen wurde durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) unter Verwendung einer zufälligen Auswahl an Patientenscans 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 für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 138/328<br>(42,1)                   | 28,18 [23,51;NE]                     | 108/165<br>(65,5)               | 14,76 [11,24;19,20]                  | 0,54 [0,42;0,69],<br><0,001         |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 1: aus Log-rank-Test; 2: in Monaten  
 Abkürzungen: 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

Der Datenschnitt vom 03.11.2017 zeigt die finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben mit 246 Ereignissen (Progression bzw. Tod) bei den postmenopausalen Patientinnen insgesamt; 138 (42,1%) unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 108 (65,5%) unter Placebo+Anastrozol/Letrozol.

In der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur Progression/Tod unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 28,18 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 14,76 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,42;0,69],  $p < 0,001$ ) zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Da für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung für diesen Endpunkt keine Heterogenität vorlag ( $p = 0,362$ ), wird auf die Darstellung dieser Subpopulationen verzichtet.

Die stratifizierte Analyse, mit den Stratifizierungsfaktoren nach IWRS Art der Erkrankung und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie zeigte ein übereinstimmendes Ergebnis (HR [95%-KI]: 0,54 [0,42;0,70],  $p < 0,001$ ).



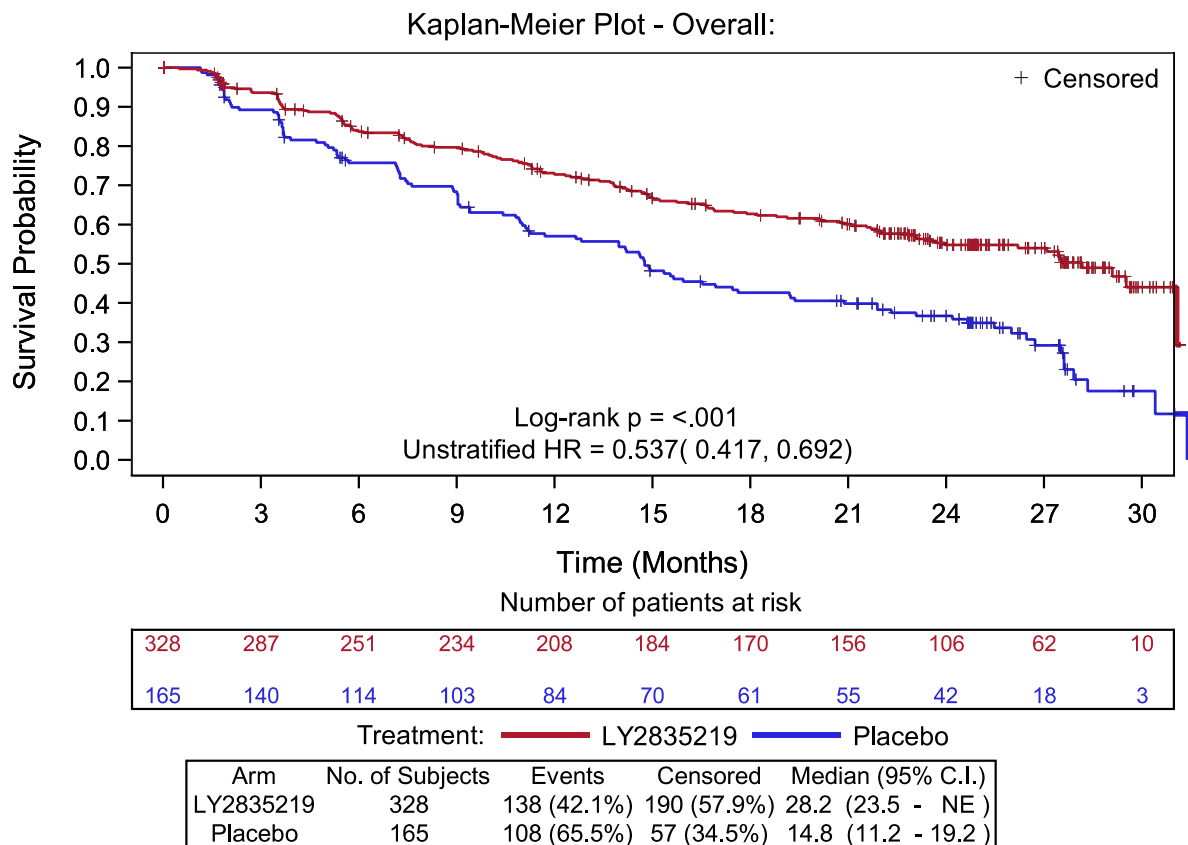


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation)

### Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt               | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | RR [95% KI], p-Wert<br>OR [95% KI], p-Wert<br>RD [95% KI], p-Wert                 |
|------------------------|------------|--|--|---|
| Objektive Ansprechrare | Gesamt     | 163/328 (49,7)                                     | 61/165 (37)                                    | 1,34 [1,07;1,69], 0,0107<br>1,68 [1,15;2,47], 0,0076<br>0,13 [0,04;0,22], 0,0064  |
| Klinische Nutzenrate   | Gesamt     | 256/328 (78)                                       | 118/165 (71,5)                                 | 1,09 [0,98;1,22], 0,1264<br>1,42 [0,92;2,17], 0,1105<br>0,07 [-0,02;0,15], 0,1191 |
| Krankheitskontrollrate | Gesamt     | 291/328 (88,7)                                     | 143/165 (86,7)                                 | 1,02 [0,95;1,10], 0,5194<br>1,21 [0,69;2,13], 0,5080<br>0,02 [-0,04;0,08], 0,5174 |

Datenschnitt: 03.11.2017  
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Als Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben werden die Ergebnisse zur Tumorbewertung präsentiert. Diese erlauben es, auch positive Veränderungen zu quantifizieren und stellen daher eine sinnvolle Ergänzung zur Analyse der Zeit bis zur objektiven Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) dar.

In der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen hatten unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol die Hälfte der Patientinnen (49,7%) ein objektives Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1, während unter Placebo+Anastrozol/Letrozol nur 37% der Patientinnen ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (RR [95%-KI]: 1,34 [1,07;1,69], p=0,0107).

Die klinische Nutzenrate war in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,09 [0,98;1,22], p=0,1264).

Bei der Krankheitskontrollrate, definiert als der Anteil an Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,95;1,10], p=0,5194).

### **Fazit**

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die objektive Ansprechrates ein guter alternativer Schätzer zum progressionsfreien Überleben ist. Bei beiden Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in der Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen. Dies zeigt, dass es durch die Behandlung mit Abemaciclib bei einigen Patientinnen nicht nur zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression sondern sogar auch zu einer Verkleinerung der Tumoren kommt.

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **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 in der Studie MONARCH-3 und 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 zusätzlich über einen unabhängigen zentralen Review 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 zum Ende der nächsten Therapielinie – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| MONARCH-3 | <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, bei der der Fokus auf der zweiten Krankheitsprogression lag. Da die Studie den Zeitpunkt der zweiten Krankheitsprogression nicht erfasste, wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.</li> <li>– Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.</li> <li>– Tod,</li> </ul> <p>je nachdem welches Ereignis früher eintrat, betrachtet.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keines dieser Ereignisse hatten, wurde die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zum spätesten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war und keine nachfolgende Therapielinie abgebrochen oder eine zweite nachfolgende Therapielinie begonnen hatte.</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> |

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
|  | Population:<br>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. |
| Abkürzungen: 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie 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-3   | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt   | 109/328<br>(33,2)                   | 30,97 [30,44;33,96]                  | 74/165<br>(44,8)                | 28,24 [22,68;NE]                     | 0,73 [0,54;0,98],<br>0,035          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Bei den postmenopausalen Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 30,97 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 28,24 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,98], p=0,035) zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Es zeigte sich kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung (p=0,631).

Die stratifizierte Analyse, mit den Stratifizierungsfaktoren nach IWRS Art der Erkrankung und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie zeigte ein übereinstimmendes Ergebnis (HR [95%-KI]: 0,73 [0,545;0,99], p=0,043).

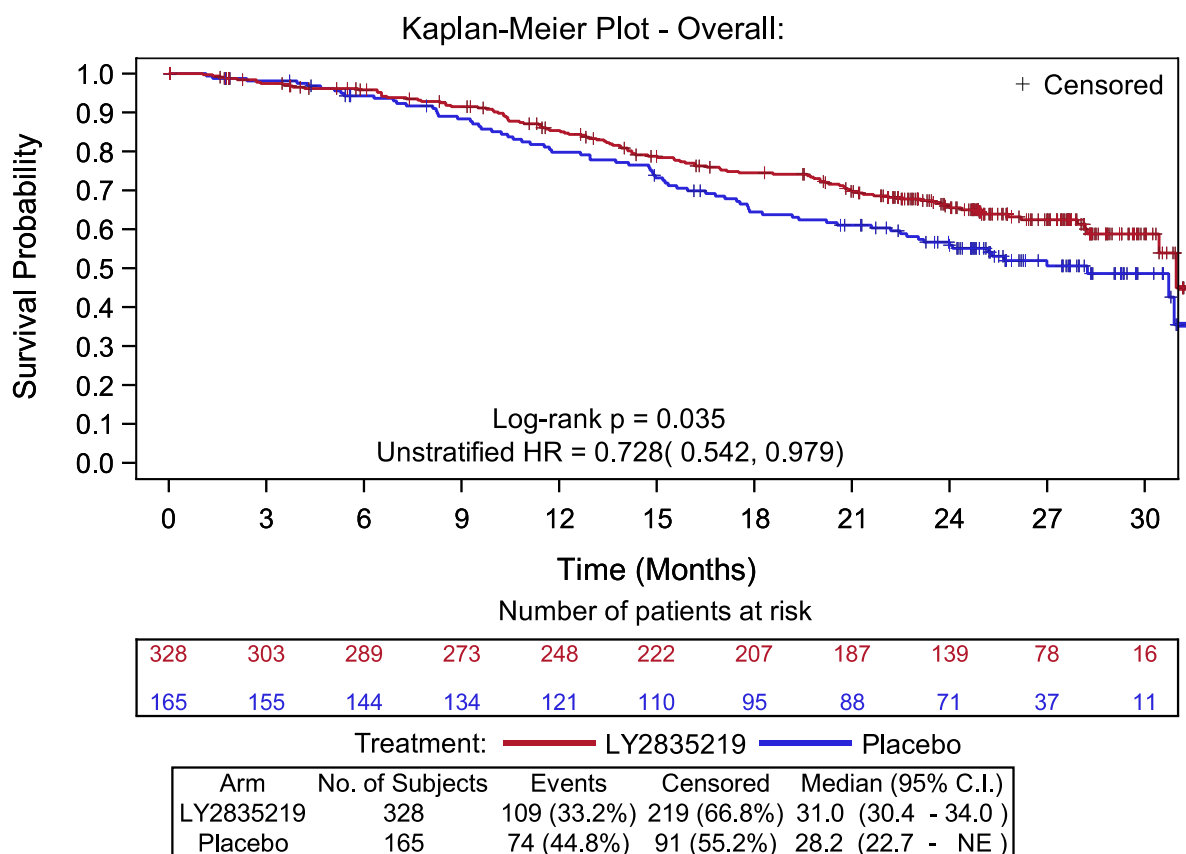


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Gesamtpopulation)

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **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 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie war im vorliegenden Dossier operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. bis zum

Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie), bzw. Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat (siehe auch Abschnitt 4.1 Abbildung 4-1). Diese Operationalisierung steht in Einklang mit den aktuellen Vorgaben der EMA. Die Länge der jeweils gemessenen Zeitspanne von der Randomisierung für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wurde nicht durch einen Progressionsbefund definiert, sondern über den Zeitpunkt des Beginns/Endes einer weiteren Therapielinie bzw. des Todes. Die Erhebung des Zeitpunkts des Beginns bzw. Endes einer Therapielinie sowie die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie häufig kein eindeutig interpretierbares Bild und kann durch das progressionsfreie Überleben 2 oder die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie unterstützt werden [68]. Die EMA empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in Situationen, in denen das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 nicht verlässlich bestimmt werden können [30]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieabbruchs bzw. einer weiteren Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht.

Die Ergebnisse des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.4 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 der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| MONARCH-3 | <p>Für den Endpunkt wurden vier Auswertungen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie<br/>Von den gegebenen Therapien wurden die folgenden Therapien nicht als Chemotherapie bewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anastrozol+Sulforaphan-Cyclodextrin-Komplex</li> <li>○ Aromasin+Everolimus</li> <li>○ Fulvestrant+Palbociclib</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie<br/>Zusätzlich zu den Kriterien in Definition 1 wurde zudem die Gabe eines der folgenden Chemotherapeutika nicht berücksichtigt (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Capecitabin</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tegafur/Gimeracil/Oteracil</li> <li>○ Tegafur/Uracil</li> <li>○ Chemotherapien, bei denen die Applikationsform nicht sicher identifiziert werden konnte (z. B. Cyclophosphamid oral oder intravenös möglich), wurden für die Analyse ausgeschlossen</li> </ul> <p>Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, wurden als Sensitivitätsanalyse für den gesamten Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie präsentiert (eine Übersicht über alle innerhalb der Studie MONARCH-3 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-13).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse)<br/>Folgende endokrine Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antiöstrogene</li> <li>○ Aromatasehemmer</li> <li>○ Brilanestrant</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)<br/>Folgende systemische Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anthrazykline</li> <li>○ Antiöstrogene</li> <li>○ Aromatasehemmer</li> <li>○ Bisphosphonate</li> <li>○ Kombinationen antineoplastischer Agenzien</li> <li>○ Dexamethason</li> <li>○ Alpelisib</li> <li>○ Monoklonale Antikörper</li> <li>○ Cyclophosphamid</li> <li>○ Denosumab</li> <li>○ Proteinkinase-Inhibitoren</li> <li>○ Pyrimidinanaloga</li> <li>○ Brilanestrant</li> <li>○ Everolimus</li> <li>○ Taxane</li> <li>○ Vincaalkaloide</li> </ul> </li> </ul> <p>Statistisches Modell:<br/>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/systemischen 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 dieser eine nachfolgende Chemotherapie (bzw. intravenöse Chemotherapie/endokrine Therapie/systemische 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),</p> |



| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>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:</p> <p>Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p> |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; z. B.: Zum Beispiel |   |

*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-3   | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde demnach als niedrig bewertet.

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

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

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

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt   | 109/328<br>(33,2)                   | NE [NE;NE]                           | 69/165<br>(41,8)                | 30,84 [25,02;NE]                     | 0,73 [0,54;0,99],<br>0,039          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

In der Population der postmenopausalen Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 30,84 Monate und wurde unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,99], p=0,039) zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Es zeigte sich kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung (p=0,734).

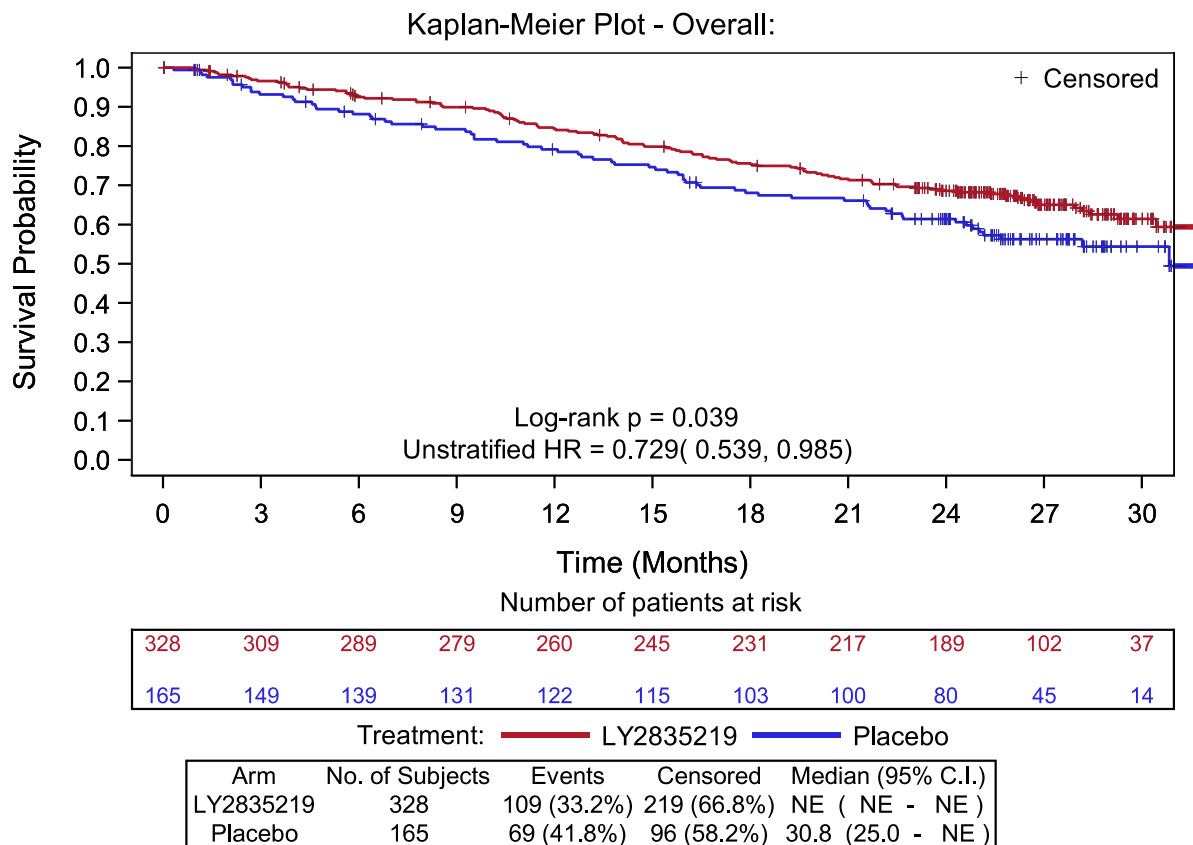


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Gesamtpopulation)

**Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 95/328<br>(29)                      | NE [NE;NE]                           | 60/165<br>(36,4)                | NE [28,18;NE]                        | 0,75 [0,54;1,03],<br>0,073          |

Datenschnitt: 03.11.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
Abkürzungen: 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

Für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol bei der

Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen. Das Ergebnis kann ggf. verzerrt sein durch den Ausschluss der Chemotherapeutika, die nicht sicher als intravenös oder oral identifiziert werden konnten.

Es zeigte sich kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung ( $p=0,643$ ).

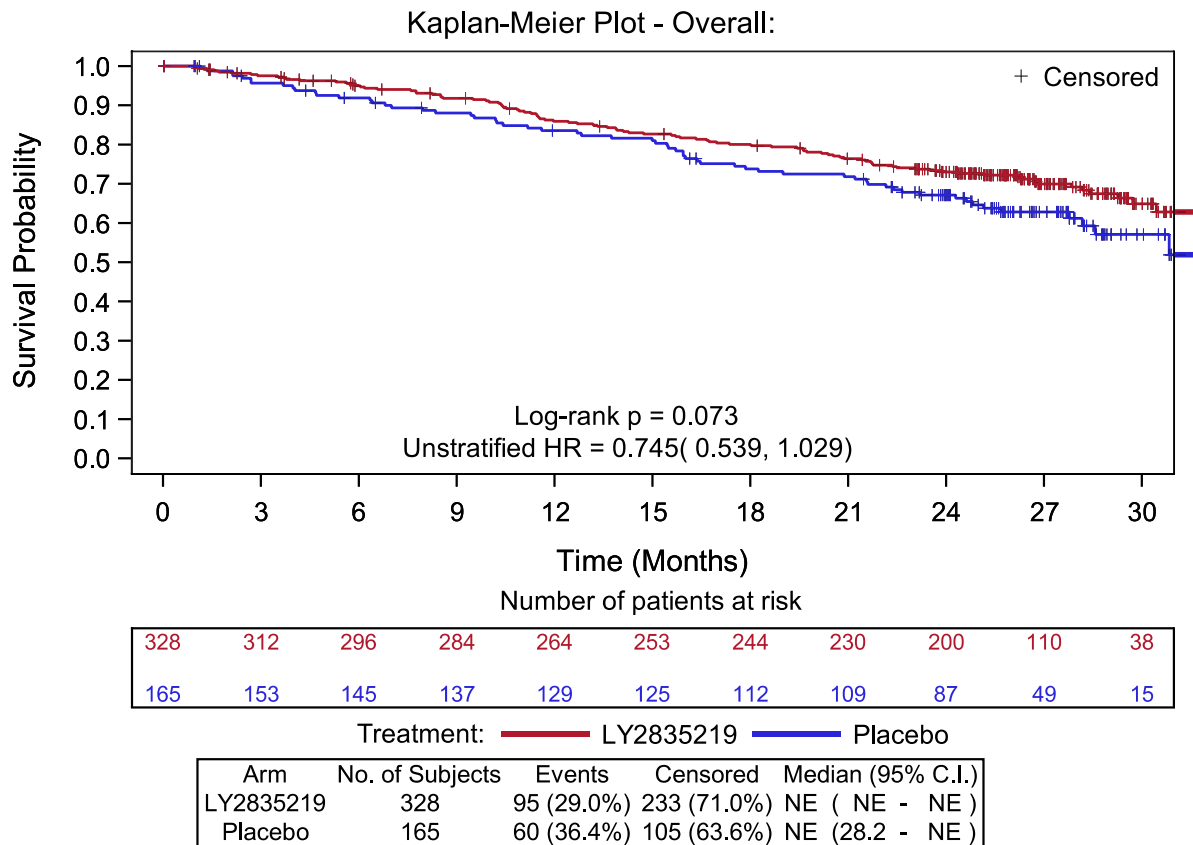


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Gesamtpopulation)

**Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 160/328<br>(48,8)                   | 24,36 [19,89;NE]                     | 109/165<br>(66,1)               | 15,25 [12,20;18,25]                  | 0,63 [0,49;0,80],<br><0,001         |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 144/328<br>(43,9)                   | 32,58 [22,95;NE]                     | 96/165<br>(58,2)                | 18,25 [15,52;25,68]                  | 0,69 [0,53;0,90],<br>0,005          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, wurden als Sensitivitätsanalyse für den gesamten Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie präsentiert (eine Übersicht über alle innerhalb der Studie MONARCH-3 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-13).

In der Population postmenopausaler Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 24,36 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 15,25 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49;0,80],  $p < 0,001$ ) zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

In der Population postmenopausaler Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 32,58 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 18,25 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,53;0,90],  $p = 0,005$ ) zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit grundsätzlich die Ergebnisse der Hauptanalysen dahingehend, dass es auch signifikante Vorteile für Abemaciclib bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie sowie bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie. Zudem belegen diese Daten, dass die bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gezeigten relevanten Vorteile nicht mit Nachteilen im Sinne einer früheren endokrinen oder jeglichen Therapie einhergehen.

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **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 Ende der Studientherapie der MONARCH-3 verabreichten Chemotherapeutika sind für den Versorgungskontext in Deutschland gleichermaßen relevant; daher ist von einer Übertragbarkeit auf den Deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### **4.3.1.3.1.5 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 4-32: Operationalisierung von Symptomatik

| <b>Studie</b> | <b>Operationalisierung</b>  |
|---------------|---|
| MONARCH-3     | <p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz.</li> <li>• EORTC-QLQ-BR23: die vier Symptomskalen Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte:<br/>Beide Fragebögen wurden an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 und zum Kurzzeit-follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell:<br/>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</p> |

|  |
|--|
| <p>von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald eines der Ereignisse stattfand:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus</li> <li>• Tod aus jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. Bei Tod ohne eine (noch andauernde) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des Todes gewertet.</p> <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. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</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:<br/>Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population</p> |
| <p>Abkürzungen: 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</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 4-33: 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-3   | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Rücklaufquoten des EORTC-QLQ-C30 sowie des EORTC-QLQ-BR23 lagen in der Behandlungsphase mit einer Ausnahme immer über 90%. Während des Follow-ups erreichte sie Werte zwischen 68% und 78% Prozent.

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wurde 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. Da lediglich ein Patient unterschiedlich zu der durch die Randomisierung zugeordneten Therapie behandelt wurde, sind die Resultate basierend der Safety-Population sehr nahe an denen 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 Patienten-Fragebögen der Studie MONARCH-3

| Visite                | EORTC-QLQ-C30                                      |  | EORTC-QLQ-BR23                                     |  |
|-----------------------|--|--|--|--|
|                       | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
| Baseline              | 317/327 (96,9)                                     | 158/161 (98,1)                                 | 313/327 (95,7)                                     | 157/161 (97,5)                                 |
| Zyklus 1 <sup>a</sup> | 2/10 (20)  | 0/2 (0)  | 1/14 (7,1)   | 0/3 (0)  |
| Zyklus 3              | 290/295 (98,3)                                     | 144/146 (98,6)                                 | 287/295 (97,3)                                     | 144/146 (98,6)                                 |
| Zyklus 5              | 258/266 (97)                                       | 124/127 (97,6)                                 | 257/266 (96,6)                                     | 123/127 (96,9)                                 |
| Zyklus 7              | 241/248 (97,2)                                     | 111/116 (95,7)                                 | 241/248 (97,2)                                     | 112/116 (96,6)                                 |
| Zyklus 9              | 222/229 (96,9)                                     | 104/107 (97,2)                                 | 221/229 (96,5)                                     | 103/107 (96,3)                                 |
| Zyklus 11             | 205/217 (94,5)                                     | 95/98 (96,9)                                   | 205/217 (94,5)                                     | 94/98 (95,9)                                   |
| Zyklus 13             | 191/203 (94,1)                                     | 83/87 (95,4)                                   | 193/203 (95,1)                                     | 83/87 (95,4)                                   |
| Zyklus 15             | 177/185 (95,7)                                     | 80/83 (96,4)                                   | 176/185 (95,1)                                     | 80/83 (96,4)                                   |
| Zyklus 17             | 161/167 (96,4)                                     | 70/74 (94,6)                                   | 160/167 (95,8)                                     | 69/74 (93,2)                                   |
| Zyklus 19             | 111/114 (97,4)                                     | 42/46 (91,3)                                   | 110/114 (96,5)                                     | 42/46 (91,3)                                   |
| Zyklus 22             | 48/52 (92,3)                                       | 12/17 (70,6)                                   | - <sup>b</sup>                                     | - <sup>b</sup>                                 |



| Visite  | EORTC-QLQ-C30                                      |  | EORTC-QLQ-BR23                                     |  |
|---|--|--|--|--|
|   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
| Zyklus 25   | 7/7 (100)  | 5/5 (100)                                      | 7/7 (100)  | 5/5 (100)                                      |
| Zyklus 28   | 1/1 (100)  | 0/0  | 1/1 (100)  | 0/0  |
| Follow-up   | 100/129 (77,5)                                     | 59/84 (70,2)                                   | 100/128 (78,1)                                     | 57/84 (67,9)                                   |
| a: Einigen wenigen Patienten wurde der Fragebogen erst während des 1. Zyklus, d. h. nach dem Behandlungsbeginn ausgehändigt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.<br>b: Rücklaufquote zu Zyklus 22 für EORTC-QLQ-BR23 nicht erhoben.<br>Referenzen: [3-4]<br>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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 |  |  |  |  |

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH-3 anhand der von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0, [73]) und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Für den Endpunkt Symptomatik wurden die jeweiligen Symptomskalen dieser Fragebögen betrachtet.

Eine Übersicht aller Ergebnisse getrennt nach Fragebogen kann den nachfolgenden Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 entnommen werden. Den Tabellen folgt jeweils eine detaillierte Beschreibung statistisch signifikanter Ergebnisse.

### **EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-32).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| <b>Appetitlosigkeit</b>  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 147/327<br>(45)                     | 25,05 [23,51;27,85]                  | 55/161<br>(34,2)                | 25,45 [23,21;NE]                     | 1,18 [0,87;1,62],<br>0,284          |
| <b>Diarrhö</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 179/327<br>(54,7)                   | 19,59 [16,31;22,78]                  | 49/161<br>(30,4)                | 25,74 [23,21;NE]                     | 2,07 [1,51;2,84],<br><0,001         |
| <b>Dyspnoe</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 132/327<br>(40,4)                   | 25,84 [22,52;28,67]                  | 59/161<br>(36,6)                | 24,16 [22,16;NE]                     | 1,02 [0,75;1,39],<br>0,877          |
| <b>Fatigue</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 170/327<br>(52)                     | 20,98 [19,36;23,87]                  | 78/161<br>(48,4)                | 21,21 [17,52;24,89]                  | 1,04 [0,79;1,36],<br>0,789          |
| <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 110/327<br>(33,6)                   | 28,18 [25,35;32,22]                  | 55/161<br>(34,2)                | 24,92 [23,21;29,52]                  | 0,85 [0,62;1,18],<br>0,340          |
| <b>Verstopfung</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 127/327<br>(38,8)                   | 26,56 [24,69;28,54]                  | 65/161<br>(40,4)                | 24,07 [21,21;27,58]                  | 0,79 [0,58;1,07],<br>0,123          |
| <b>Schlaflosigkeit</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 137/327<br>(41,9)                   | 25,61 [23,87;27,85]                  | 64/161<br>(39,8)                | 24,16 [21,96;27,58]                  | 0,96 [0,71;1,29],<br>0,760          |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 128/327<br>(39,1)                   | 26,60 [24,72;28,37]                  | 64/161<br>(39,8)                | 24,43 [22,32;NE]                     | 0,86 [0,64;1,17],<br>0,338          |
| <b>Schmerz</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 137/327<br>(41,9)                   | 25,84 [23,05;28,11]                  | 68/161<br>(42,2)                | 23,21 [19,33;27,58]                  | 0,90 [0,67;1,21],<br>0,481          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Bei acht der neun Symptomskalen des QLQ-C30 (Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur

dauerhaften Verschlechterung. Nur in der Skala Diarrhö wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo+Anastrozol/Letrozol beobachtet (HR [95%-KI]: 2,07 [1,51;2,84],  $p < 0,001$ ).

Es zeigte sich für keinen dieser Endpunkte ein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung (Appetitlosigkeit  $p=0,319$ ; Diarrhö  $p=0,349$ ; Dyspnoe  $p=0,810$ ; Fatigue  $p=0,474$ ; Finanzielle Schwierigkeiten  $p=0,670$ ; Verstopfung  $p=0,721$ ; Schlaflosigkeit  $p=0,296$ ; Übelkeit und Erbrechen  $p=0,387$ ; Schmerz  $p=0,482$ ).

### EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-32).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population  | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Symptome im Armbereich  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 165/327<br>(50,5)                   | 22,22 [19,46;23,87]                  | 69/161<br>(42,9)                | 23,64 [19,59;26,99]                  | 1,17 [0,88;1,55],<br>0,274          |
| Symptome im Brustbereich  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 89/327<br>(27,2)                    | 30,44 [27,55;32,22]                  | 44/161<br>(27,3)                | 27,65 [24,43;NE]                     | 0,87 [0,60;1,25],<br>0,447          |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 168/327<br>(51,4)                   | 23,05 [18,71;24,95]                  | 63/161<br>(39,1)                | 24,43 [21,86;27,91]                  | 1,28 [0,96;1,71],<br>0,098          |
| Belastung durch Haarausfall   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 78/327<br>(23,9)                    | 15,58 [11,70;19,43]                  | 35/161<br>(21,7)                | 16,77 [14,30;19,59]                  | 0,74 [0,49;1,11],<br>0,138          |
| Datenschnitt: 03.11.2017  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Bei den Symptomskalen des QLQ-BR23 (Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall)

zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Auch für die Endpunkte des EORTC-QLQ-BR23 zeigten sich keine Hinweise auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung (Symptome im Armbereich  $p=0,477$ ; Symptome im Brustbereich  $p=0,999$ , Nebenwirkungen der systemischen Therapie  $p=0,205$ ; Belastung durch Haarausfall  $p=0,417$ ).

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:**

Zur Eignung der Studie 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 [73-74,76]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77,81-85]. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen; EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.6 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 4-37: Operationalisierung von Gesundheitszustand

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| MONARCH-3 | Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Resultate der folgenden Messinstrumente betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul> |

**Erhebungszeitpunkte:**

Die EQ-5D VAS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 und zum Kurzzeit-follow-up erhoben.

**Statistische Modelle:**

Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

- Für ECOG-PS wurde die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ECOG-PS  $\geq 2$ .
- Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald eines der Ereignisse stattfand:
  - Anstieg um mindestens 7 Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus
  - Tod aus jeglicher Ursache

Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 7 Punkte (bzw. 10 Punkte) gegenüber Baseline gewertet. Bei Tod ohne eine (noch andauernde) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des Todes 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. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.

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.

**Population:**

Auswertungen zu EQ-5D VAS und ECOG-PS erfolgten anhand der Safety-Population

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

*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 4-38: 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-3   | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Rücklaufquote für die EQ-5D VAS (Tabelle 4-39) lag in der Behandlungsphase mit einer Ausnahme (im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zu Zyklus 22: 64,7%) stets über 94%. Während des Follow-ups lag sie bei 76,6% im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und bei 69,0% im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Für die EQ-5D VAS gelten dieselben Kriterien wie für die Fragebögen beim Endpunkt Symptomatik, siehe 4.3.1.3.1.5. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS

| Visite                | Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) |
|-----------------------|--|--|
| Baseline              | 319/327 (97,6)                             | 156/161 (96,9)                         |
| Zyklus 1 <sup>a</sup> | 1/8 (12,5)                                 | 0/4 (0)                                |
| Zyklus 3              | 289/295 (98)                               | 144/146 (98,6)                         |
| Zyklus 5              | 258/266 (97)                               | 123/127 (96,9)                         |
| Zyklus 7              | 239/248 (96,4)                             | 114/116 (98,3)                         |
| Zyklus 9              | 221/229 (96,5)                             | 103/107 (96,3)                         |
| Zyklus 11             | 208/217 (95,9)                             | 95/98 (96,9)                           |
| Zyklus 13             | 191/203 (94,1)                             | 83/87 (95,4)                           |
| Zyklus 15             | 176/185 (95,1)                             | 80/83 (96,4)                           |
| Zyklus 17             | 159/167 (95,2)                             | 70/74 (94,6)                           |
| Zyklus 19             | 110/114 (96,5)                             | 43/46 (93,5)                           |
| Zyklus 22             | 48/51 (94,1)                               | 11/17 (64,7)                           |
| Zyklus 25             | 7/7 (100)                                  | 5/5 (100)                              |

| Visite   | Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) |
|--|--|--|
| Zyklus 28  | 1/1 (100)                                  | 0/0                                    |
| Follow-up  | 98/128 (76,6)                              | 58/84 (69)                             |
| a: Einigen wenigen Patienten wurde der Fragebogen erst während des 1. Zyklus, d. h. nach dem Behandlungsbeginn ausgehändigt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.<br>Referenzen: [3-4]<br>Abkürzungen: 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 |  |  |

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf $\geq 2$   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 37/327<br>(11,3)                    | NE [NE;NE]                           | 15/161<br>(9,3)                 | NE [NE;NE]                           | 1,14 [0,63;2,09],<br>0,660          |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte)   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 147/327<br>(45)                     | 24,72 [21,93;27,85]                  | 74/161<br>(46)                  | 23,21 [19,40;24,89]                  | 0,86 [0,65;1,15],<br>0,316          |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte)  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 146/327<br>(44,6)                   | 24,89 [22,82;27,85]                  | 74/161<br>(46)                  | 23,21 [19,40;24,89]                  | 0,85 [0,64;1,13],<br>0,275          |
| Datenschnitt: 03.11.2017<br>1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten<br>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

## ECOG-PS

Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  trat in beiden Behandlungsarmen nur bei einem geringen Patientenanteil auf (Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 11,3% vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol 9,3%). In der Population postmenopausaler Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,14 [0,63;2,09], p=0,660).

Für den ECOG-PS lag kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung vor ( $p=0,595$ ).

### **EQ-5D VAS**

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol in der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,65;1,15],  $p=0,316$ ).

Eine weitere Analyse unter Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung zeigte konsistente Ergebnisse.

Für den EQ-5D VAS lag kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung vor ( $p=0,416$ ).

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **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-3 anhand der Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels ECOG-PS bzw. mittels EQ-5D VAS, erfasst.

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [89].

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 [81,83,95-96].

Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  und der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte werden für den Endpunkt Gesundheitszustand als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.



**4.3.1.3.1.7 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 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| MONARCH-3  | <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC-QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.</li> <li>• EORTC-QLQ-BR23: die vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität.</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte:<br/>Beide Fragebögen wurden an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 und zum Kurzzeit-follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell:<br/>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 eines der Ereignisse stattfand:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus</li> <li>• Tod aus jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Abfalls um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. Bei Tod ohne eine (noch andauernde) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des Todes gewertet.</p> <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. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</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:<br/>Die Auswertungen erfolgten auf der Safety-Population</p> |
| <p>Abkürzungen: 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</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 4-42: 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-3   | 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 4.3.1.3.1.5. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Mittels der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 wurde in der Studie MONARCH-3 neben der Symptomatik (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden für den EORTC-Fragebogen QLQ-C30 der globale Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen herangezogen, für den EORTC-Fragebogen QLQ-BR23 wurden ebenfalls die entsprechenden Funktionsskalen herangezogen.

Eine Übersicht aller Ergebnisse getrennt nach Fragebogen kann nachfolgend den Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 entnommen werden. Den Tabellen folgt jeweils eine detaillierte Beschreibung statistisch signifikanter Ergebnisse.

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

**EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionskalen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand.

Tabelle 4-43: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population   | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  | n/N                                 | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Globaler Gesundheitsstatus   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 144/327<br>(44)                     | 24,95 [22,13;27,65]                  | 61/161<br>(37,9)                | 24,43 [21,60;NE]                     | 1,07 [0,79;1,44],<br>0,668          |
| Kognitive Funktion   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 153/327<br>(46,8)                   | 24,85 [21,93;26,76]                  | 78/161<br>(48,4)                | 21,96 [17,33;24,16]                  | 0,84 [0,64;1,10],<br>0,205          |
| Emotionale Funktion  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 124/327<br>(37,9)                   | 27,85 [25,35;28,93]                  | 59/161<br>(36,6)                | 24,43 [20,88;NE]                     | 0,87 [0,63;1,18],<br>0,364          |
| Körperliche Funktion   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 139/327<br>(42,5)                   | 25,84 [23,87;28,08]                  | 68/161<br>(42,2)                | 24,16 [21,60;27,25]                  | 0,93 [0,70;1,24],<br>0,629          |
| Rollenfunktion   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 166/327<br>(50,8)                   | 22,06 [19,36;24,69]                  | 69/161<br>(42,9)                | 22,39 [19,59;30,44]                  | 1,15 [0,86;1,52],<br>0,337          |
| Soziale Funktion   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt   | 148/327<br>(45,3)                   | 24,49 [22,09;28,18]                  | 64/161<br>(39,8)                | 25,61 [21,96;28,14]                  | 1,04 [0,77;1,39],<br>0,814          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Bei allen Funktionskalen des QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für alle Funktionsskalen des QLQ-C30 lagen keine Hinweise auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung vor (globaler Gesundheitsstatus  $p=0,814$ ; kognitive Funktion  $p=0,691$ ; emotionale Funktion  $p=0,884$ ; körperliche Funktion  $p=0,812$ ; Rollenfunktion und soziale Funktion  $p=0,237$ ).

### EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population  | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   | n/N                                 | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| <b>Körperbild</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 147/327<br>(45)                     | 23,87 [20,94;25,58]                  | 52/161<br>(32,3)                | 29,52 [22,85;NE]                     | 1,32 [0,96;1,81],<br>0,084          |
| <b>Zukunftsperspektive</b>  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 115/327<br>(35,2)                   | 28,31 [26,20;NE]                     | 56/161<br>(34,8)                | 25,68 [22,26;NE]                     | 0,94 [0,68;1,29],<br>0,706          |
| <b>Freude an Sex</b>  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 81/327<br>(24,8)                    | 15,58 [12,00;19,43]                  | 35/161<br>(21,7)                | 17,33 [14,96;20,88]                  | 1,03 [0,69;1,53],<br>0,883          |
| <b>Sexuelle Aktivität</b>   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Gesamt  | 107/327<br>(32,7)                   | 27,85 [24,95;NE]                     | 43/161<br>(26,7)                | NE [23,21;NE]                        | 1,10 [0,77;1,57],<br>0,593          |
| Datenschnitt: 03.11.2017  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Bei allen Funktionsskalen des QLQ-BR23 (Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex, sexuelle Aktivität) zeigten sich für die Population der postmenopausalen Patientinnen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für alle Funktionsskalen des QLQ-BR23 lagen keine Hinweise auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung vor (Körperbild  $p=0,726$ , Zukunftsperspektive  $p=0,716$ , Freude an Sex  $p=0,706$ , sexuelle Aktivität  $p=0,635$ ).

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

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **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 [73-74,76]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77,81-85]. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.8 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 4-45: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

| <b>Studie</b> | <b>Operationalisierung</b>  |
|---------------|---|
| MONARCH-3     | <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:<br/>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten</p> |

Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Folgende Ereignisse wurden betrachtet:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad  $\geq 3$
- Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
  - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

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.

Deskriptiv wurden zusätzlich dargestellt:

Inzidenzraten für SOC und/oder PT<sup>a</sup> für die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse der Kategorien unerwünschte Ereignisse ( $\geq 30\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 2\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je  $\geq 1\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation).

Population:

Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgt anhand der Safety-Population (hier auch Randomized-and-Treated-Population genannt).

a: Zu berücksichtigen ist, dass die PT stellenweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [3-4].

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lower Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Bei den unter der Operationalisierung (siehe Tabelle 4-45) beschriebenen SOC und PT handelt es sich um in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der FI von Abemaciclib [1] gesondert aufgeführte unerwünschte Ereignisse Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö, erhöhter ALT- und AST-Wert, venöse Thromboembolie sowie erhöhter Kreatinin-Wert. Diese sind Ereignisse, die unter der Therapie mit Abemaciclib bzw. CDK4/6-Inhibitoren im Allgemeinen zu erwarten sind: Charakteristische Hauptnebenwirkungen von CDK4/6-Inhibitoren sind Neutropenien und gastrointestinale Toxizitäten (wie z. B. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) [122]; zudem treten häufig Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf [1,123-124]. Die Nebenwirkungen, die unter einer Therapie mit Wirkstoffen der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren auftreten sind allerdings weniger schwer als solche, die z. B. unter einer Chemotherapie auftreten und im Gegensatz zu diesen in den meisten Fällen reversibel [122].

*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 4-46: 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-3   | 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 Studie MONARCH-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Safety-Population alle Patientinnen enthielt, die mindestens eine Dosis irgendeiner Studienmedikation enthalten hat. Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern (Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 66,57 Wochen, Placebo+Anastrozol/Letrozol 60,29 Wochen) 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 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde demnach als niedrig bewertet. Die Safety-Population enthielt im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm eine Patientin und im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vier Patientinnen weniger.

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

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

### Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 323/327<br>(98,8)                   | 0,16 [0,13;0,20]                     | 152/161<br>(94,4)               | 0,89 [0,53;0,95]                     | 2,43 [1,98;2,99],<br><0,001         |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Grundsätzlich erlitt, wie in onkologischen Studien üblich, fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis. Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,43 [1,98;2,99], p<0,001). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (98,8% Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vs. 94,4% Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm). Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse lag kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung vor (p=0,747).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥30% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

| SOC   | PT      | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
|---|---------|------------|--|--|
| Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verbreichungsort | Alle PT | Gesamt     | 196/327 (59,9)                                     | 82/161 (50,9)                                  |
|   | Fatigue | Gesamt     | 135/327 (41,3)                                     | 54/161 (33,5)                                  |
| Erkrankungen der<br>Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums  | Alle PT | Gesamt     | 118/327 (36,1)                                     | 36/161 (22,4)                                  |
| Erkrankungen der Haut<br>und des Unterhautgewebes                 | Alle PT | Gesamt     | 180/327 (55,0)                                     | 50/161 (31,1)                                  |



| <b>SOC</b>   | <b>PT</b>        | <b>Population</b> | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/<br/>Letrozol<br/>n/N (%)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/<br/>Letrozol<br/>n/N (%)</b> |
|--|------------------|-------------------|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems   | Alle PT          | Gesamt            | 193/327 (59,0)   | 28/161 (17,4)  |
|  | Anämie           | Gesamt            | 103/327 (31,5)   | 13/161 (8,1)   |
|  | Neutropenie      | Gesamt            | 143/327 (43,7)   | 3/161 (1,9)  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  | Alle PT          | Gesamt            | 295/327 (90,2)   | 98/161 (60,9)  |
|  | Abdominalschmerz | Gesamt            | 102/327 (31,2)   | 21/161 (13,0)  |
|  | Diarrhö          | Gesamt            | 269/327 (82,3)   | 52/161 (32,3)  |
|  | Erbrechen        | Gesamt            | 99/327 (30,3)  | 21/161 (13,0)  |
|  | Übelkeit         | Gesamt            | 135/327 (41,3)   | 33/161 (20,5)  |
| Erkrankungen des Nervensystems   | Alle PT          | Gesamt            | 144/327 (44,0)   | 58/161 (36,0)  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen  | Alle PT          | Gesamt            | 147/327 (45,0)   | 55/161 (34,2)  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | Alle PT          | Gesamt            | 156/327 (47,7)   | 86/161 (53,4)  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  | Alle PT          | Gesamt            | 139/327 (42,5)   | 33/161 (20,5)  |
| Untersuchungen   | Alle PT          | Gesamt            | 131/327 (40,1)   | 33/161 (20,5)  |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                  |                   |  |  |
| Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class |                  |                   |  |  |

In der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse wiesen unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 59% der postmenopausalen Patientinnen die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf und 17,4% unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Innerhalb dieser SOC trat der PT Neutropenie bei 43,7% der postmenopausalen Patientinnen unter einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und bei 1,9% der postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol auf.

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 45,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation vor, unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 34,2% der Patientinnen der Gesamtpopulation. Innerhalb dieser SOC konnte der PT „Lungeninfektion“ in der Gesamtpopulation in mindestens einem der Behandlungsarme nicht häufiger als bei 30% der Patientinnen beobachtet werden: eine Lungeninfektion trat in der Gesamtpopulation bei 7,3% der Patientinnen unter der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und bei 2,5% der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol auf [125].

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 90,2% der postmenopausalen Patientinnen vor, unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 60,9% der postmenopausalen Patientinnen. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Diarrhö“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 82,3% der postmenopausalen Patientinnen auf und unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 32,2%.

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch die venöse Thromboembolie traten in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen bei weniger als 30% der Patientinnen auf: Eine venöse Thromboembolie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 4,9% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,6% der Patientinnen [125].

Auch die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ sowie „Kreatinin im Blut erhöht“ traten in mindestens einem der Behandlungsarme in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen nicht häufiger als bei 30% der Patientinnen auf: Zwar wiesen 40,1% der postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol die SOC „Untersuchungen“ auf, jedoch konnte nur bei 17,4% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, bei 16,8% der Patientinnen der PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und bei 20,5% der Patientinnen der PT „Kreatinin im Blut erhöht“ beobachtet werden. Unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 7,5% (PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“) bzw. 7,5% (PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“) bzw. 4,3% (PT „Kreatinin im Blut erhöht“) [125].

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 102/327<br>(31,2)                   | NE [NE;NE]                           | 27/161<br>(16,8)                | NE [NE;NE]                           | 1,90 [1,24;2,90],<br>0,003          |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: 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

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,90 [1,24;2,90], p=0,003).

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulation Art der Erkrankung vor ( $p=0,825$ ).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 2\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

| SOC  | PT              | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
|--|-----------------|------------|--|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort   | Alle PT         | Gesamt     | 5/327 (1,5)  | 4/161 (2,5)                                    |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Alle PT         | Gesamt     | 11/327 (3,4)                                       | 1/161 (0,6)                                    |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege   | Alle PT         | Gesamt     | 8/327 (2,4)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems   | Alle PT         | Gesamt     | 8/327 (2,4)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  | Alle PT         | Gesamt     | 16/327 (4,9)                                       | 5/161 (3,1)                                    |
| Erkrankungen des Nervensystems   | Alle PT         | Gesamt     | 7/327 (2,1)  | 2/161 (1,2)                                    |
| Gefäßerkrankungen  | Alle PT         | Gesamt     | 12/327 (3,7)                                       | 1/161 (0,6)                                    |
|  | Embolie         | Gesamt     | 8/327 (2,4)  | 1/161 (0,6)                                    |
| Herzerkrankungen   | Alle PT         | Gesamt     | 10/327 (3,1)                                       | 3/161 (1,9)                                    |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen  | Alle PT         | Gesamt     | 28/327 (8,6)                                       | 5/161 (3,1)                                    |
|  | Lungeninfektion | Gesamt     | 13/327 (4,0)                                       | 0/161 (0,0)                                    |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  | Alle PT         | Gesamt     | 10/327 (3,1)                                       | 3/161 (1,9)                                    |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen   | Alle PT         | Gesamt     | 10/327 (3,1)                                       | 2/161 (1,2)                                    |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                 |            |  |  |
| Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class |                 |            |  |  |

In der Endpunktkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wiesen unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 2,4% der postmenopausalen Patientinnen die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf und 0,0% unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Neutropenie“ bei weniger als 2% der postmenopausalen Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auf: unter

der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol waren es 0,6% und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 0,0% [125].

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kam bei 8,6% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und bei 3,1% unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol vor. Der PT „Lungeninfektion“ trat in der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 4,0% der Patientinnen und unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,0% auf.

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 4,9% der postmenopausalen Patientinnen vor und unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 3,1% der postmenopausalen Patientinnen. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Diarrhö“ bei weniger als 2% der postmenopausalen Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auf: unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol waren es 1,5% und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 0,0% [125].

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 3,7% der postmenopausalen Patientinnen vor und unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,6% der postmenopausalen Patientinnen. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Embolie“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 2,4% der postmenopausalen Patientinnen auf und unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,6%.

Die SOC „Untersuchungen“ im Allgemeinen und somit auch die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ kamen bei weniger als 2% der postmenopausalen Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme vor: unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol waren es in der SOC „Untersuchungen“ 1,2% und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 1,2% [125].

**Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$** 

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 202/327<br>(61,8)                   | 7,86 [4,96;11,05]                    | 42/161<br>(26,1)                | NE [NE;NE]                           | 3,14 [2,25;4,39],<br><0,001         |

Datenschnitt: 03.11.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
Abkürzungen: 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

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 3,14 [2,25;4,39],  $p < 0,001$ ).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  lag kein Hinweis auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung vor ( $p = 0,468$ ).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 5\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

| SOC   | PT                                 | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
|---|------------------------------------|------------|--|--|
| Erkrankungen des Blutes<br>und des Lymphsystems | Anämie                             | Gesamt     | 23/327 (7,0)                                       | 2/161 (1,2)                                    |
|   | Leukopenie                         | Gesamt     | 28/327 (8,6)                                       | 1/161 (0,6)                                    |
|   | Neutropenie                        | Gesamt     | 78/327 (23,9)                                      | 2/161 (1,2)                                    |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts      | Diarrhö                            | Gesamt     | 31/327 (9,5)                                       | 2/161 (1,2)                                    |
| Untersuchungen                                  | Alaninamino-<br>transferase erhöht | Gesamt     | 21/327 (6,4)                                       | 3/161 (1,9)                                    |

Datenschnitt: 03.11.2017  
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

In der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wiesen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ 23,9% der postmenopausalen

Patientinnen unter einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol den PT „Neutropenie“ auf und 1,2% der postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Allgemeinen wie auch der PT „Lungeninfektion“ traten in der Gesamtpopulation der Patientinnen bei weniger als 5% der Patientinnen auf: Eine Lungeninfektion war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 4,0% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,0% der Patientinnen [125].

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wiesen 9,5% der postmenopausalen Patientinnen unter einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol den PT „Diarrhö“ auf und 1,2% der postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch die venöse Thromboembolie traten in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme bei weniger als 5% der Patientinnen auf: Eine venöse Thromboembolie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 3,1% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,6% der Patientinnen [125].

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ wiesen 6,4% der postmenopausalen Patientinnen unter einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ auf und 1,9% der postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Die PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ traten innerhalb der SOC „Untersuchungen“ in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme nicht häufiger als bei 5% der Patientinnen auf: Eine Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei 0,9% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol bei 0,0% der Patientinnen. Eine Erhöhung des AST-Wertes trat bei 0,3% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und bei 0,0% der Patientinnen unter Placebo+Anastrozol/Letrozol auf [125].

**Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse****Kompletter Behandlungsabbruch**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 53/327<br>(16,2)                    | NE [NE;NE]                           | 4/161<br>(2,5)                  | NE [NE;NE]                           | 6,04 [2,18;16,70],<br><0,001        |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 \*Relatives Risiko. Für Populationen ohne Ereignis in einer Behandlungsgruppe wurde das RR mit Haldane-Korrektur (addieren von 0,5 zu jedem Zellenwert) berechnet  
 Abkürzungen: 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

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich für die Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines kompletten Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,04 [2,18;16,70], p<0,001).

Für den Endpunkt kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen keine Hinweise auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung vor (p=0,956).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 1\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

| SOC                                     | PT                             | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
|---|--------------------------------|------------|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö                        | Gesamt     | 4/327 (1,2)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Gefäßerkrankungen                       | Embolie                        | Gesamt     | 4/327 (1,2)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Lungeninfektion                | Gesamt     | 6/327 (1,8)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Untersuchungen                          | Alaninamino-transferase erhöht | Gesamt     | 6/327 (1,8)  | 0/161 (0,0)                                    |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

In der Endpunktkategorie kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse brachen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Allgemeinen wie auch aufgrund des PT „Neutropenie“ in der Population der postmenopausalen Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol brachen 0,9% aufgrund einer Neutropenie komplett ab, die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol 0,0% [125].

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ brachen in der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 1,8% der Patientinnen ihre Behandlung aufgrund einer Lungeninfektion komplett ab, unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol 0,0%.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ brachen 1,2% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Diarrhö“ komplett ab und 0,0% der postmenopausalen Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ brachen 1,2% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Embolie“ komplett ab, unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 0,0%.

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ brachen 1,8% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ komplett ab und 0,0% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Aufgrund der PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ brachen innerhalb der SOC „Untersuchungen“ in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme nicht mehr als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Aufgrund einer Erhöhung des AST-Wertes brachen 0,6% die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ab, 0,0% die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol brachen 0,3% aufgrund einer Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes komplett ab, die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol 0,0% [125].



**Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95% KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Gesamt     | 80/327<br>(24,5)                    | NE [NE;NE]                           | 6/161<br>(3,7)                  | NE [NE;NE]                           | 6,25 [2,73;14,34],<br><0,001        |

Datenschnitt: 03.11.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 \*Relatives Risiko. Für Populationen ohne Ereignis in einer Behandlungsgruppe wurde das RR mit Haldane Korrektur (addieren von 0,5 zu jedem Zellenwert) berechnet  
 Abkürzungen: 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

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich für die Population postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines Behandlungsabbruchs mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,25 [2,73;14,34], p<0,001).

Für den Endpunkt Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen keine Hinweise auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung vor (p=0,954).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 1\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

| SOC  | PT                          | Population | Abemaciclib+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) | Placebo+<br>Anastrozol/<br>Letrozol<br>n/N (%) |
|--|-----------------------------|------------|--|--|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege         | Chronische Nierenerkrankung | Gesamt     | 4/327 (1,2)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Neutropenie                 | Gesamt     | 9/327 (2,8)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts      | Diarrhö                     | Gesamt     | 6/327 (1,8)  | 0/161 (0,0)                                    |
|  | Übelkeit                    | Gesamt     | 5/327 (1,5)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Gefäßerkrankungen                            | Embolie                     | Gesamt     | 4/327 (1,2)  | 0/161 (0,0)                                    |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      | Lungeninfektion             | Gesamt     | 7/327 (2,1)  | 0/161 (0,0)                                    |

| <b>SOC</b>   | <b>PT</b>                          | <b>Population</b> | <b>Abemaciclib+<br/>Anastrozol/<br/>Letrozol<br/>n/N (%)</b> | <b>Placebo+<br/>Anastrozol/<br/>Letrozol<br/>n/N (%)</b> |
|--|------------------------------------|-------------------|--|--|
| Untersuchungen   | Alaninamino-<br>transferase erhöht | Gesamt            | 7/327 (2,1)  | 0/161 (0,0)  |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |                                    |                   |  |  |
| Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class |                                    |                   |  |  |

In der Endpunktkategorie Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse brachen 2,8% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Neutropenie“ ab und 0,0% der postmenopausalen Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ brachen in der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 2,1% der Patientinnen aufgrund einer Lungeninfektion die Behandlung mit mindestens einem der beiden Medikamente ab, unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol 0,0%.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ brachen 1,8% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit mindestens einem der beiden Medikamente unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Diarrhö“ ab und 0,0% der postmenopausalen Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ brachen 1,2% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Embolie“ ab, unter der Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 0,0%.

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ brachen 2,1% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol aufgrund des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ ab und 0,0% der postmenopausalen Patientinnen die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Aufgrund der PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ brachen innerhalb der SOC „Untersuchungen“ in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme nicht mehr als 1% der Patientinnen ihre Behandlung ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol brachen 0,6% aufgrund einer Erhöhung des AST-Wertes ab und 0,9% aufgrund einer Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes; die Behandlung mit Placebo+Anastrozol/Letrozol brachen 0,0% bzw. 0,0% ab [125].

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als*

*Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie im AWG vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **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 [100] 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 [10]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-3 als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

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

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

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

Subgruppenanalysen werden nachfolgend gemäß der Methodik in 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt. Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da - wie in 4.2.5.3 beschrieben - nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG vorliegt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-3 – Gesamtpopulation

| Endpunkt                                       | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene, (neo-) adjuvante endokrine Therapie |
|--|-------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| Gesamtüberleben                                | 0,552 | 0,692                     | 0,675              | 0,923               | 0,159                   | 0,471               | 0,782             | 0,277                           | 0,923            | 0,064                     | 0,341   |
| Progressionsfreies Überleben                   | 0,346 | 0,885                     | 0,362              | 0,942               | <b>0,022</b>            | <b>0,043</b>        | 0,445             | 0,989                           | 0,846            | 0,229                     | 0,207   |
| Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie   | 0,688 | 0,881                     | 0,631              | 0,389               | 0,343                   | 0,688               | 0,192             | 0,128                           | 0,945            | 0,493                     | 0,056   |
| Zeit bis zur ersten Chemotherapie              | 0,676 | 0,339                     | 0,734              | 0,392               | 0,983                   | 0,689               | 0,265             | 0,187                           | 0,634            | 0,133                     | <b>0,044</b>  |
| Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie | 0,901 | 0,442                     | 0,643              | 0,599               | 0,653                   | 0,402               | 0,215             | 0,158                           | 0,800            | 0,052                     | 0,065   |
| Symptomatik                                    |       |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |
| Appetitlosigkeit                               | 0,897 | 0,991                     | 0,319              | 0,882               | 0,570                   | 0,706               | 0,399             | 0,575                           | 0,546            | 0,054                     | 0,573   |
| Diarrhö  | 0,191 | 0,654                     | 0,349              | 0,157               | 0,582                   | 0,800               | 0,497             | 0,134                           | 0,982            | 0,441                     | 0,986   |
| Dyspnoe  | 0,602 | 0,823                     | 0,810              | 0,759               | 0,309                   | 0,491               | 0,206             | 0,587                           | 0,827            | 0,184                     | 0,403   |
| Fatigue  | 0,913 | 0,344                     | 0,474              | 0,651               | <b>0,040</b>            | 0,085               | 0,848             | 0,897                           | 0,276            | 0,499                     | 0,731   |
| Finanzielle Schwierigkeiten                    | 0,318 | 0,777                     | 0,670              | 0,407               | <b>0,001</b>            | <b>0,014</b>        | 0,630             | 0,912                           | 0,746            | 0,334                     | 0,735   |
| Obstipation                                    | 0,335 | 0,548                     | 0,721              | 0,856               | <b>0,044</b>            | 0,227               | 0,902             | 0,657                           | 0,640            | 0,145                     | 0,487   |
| Schlaflosigkeit                                | 0,814 | 0,953                     | 0,296              | 0,844               | 0,431                   | 0,550               | 0,942             | 0,467                           | 0,445            | 0,358                     | 0,756   |
| Übelkeit und Erbrechen                         | 0,670 | 0,413                     | 0,387              | 0,255               | 0,182                   | 0,387               | 0,632             | 0,913                           | <b>0,048</b>     | 0,285                     | 0,325   |
| Schmerz  | 0,512 | 0,917                     | 0,482              | 0,461               | 0,054                   | 0,441               | 0,985             | 0,480                           | 0,396            | 0,611                     | 0,229   |
| Symptome im Armbereich                         | 0,738 | 0,943                     | 0,477              | 0,704               | <b>0,046</b>            | 0,173               | 0,493             | 0,598                           | 0,274            | 0,927                     | 0,496   |
| Symptome im Brustbereich                       | 0,532 | 0,509                     | 0,999              | 0,204               | 0,069                   | 0,195               | 0,383             | 0,931                           | 0,570            | 0,191                     | 0,281   |

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 | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene, (neo-) adjuvante endokrine Therapie |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | >0,99        | 0,550                     | 0,205              | 0,310               | 0,468                   | 0,580               | 0,269             | 0,399                           | 0,158            | 0,897                     | 0,923   |
| Belastung durch Haarausfall              | 0,867        | 0,269                     | 0,417              | 0,404               | <b>0,015</b>            | <b>0,046</b>        | 0,114             | 0,282                           | <b>0,036</b>     | 0,967                     | 0,363   |
| Gesundheitszustand                       |              |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |
| ECOG-PS                                  | 0,919        | NB                        | 0,595              | 0,053               | NB                      | NB                  | <b>0,010</b>      | 0,256                           | 0,223            | 0,074                     | NB  |
| EQ-5D VAS (7 Punkte)                     | 0,610        | 0,682                     | 0,416              | 0,782               | 0,247                   | 0,455               | <b>0,027</b>      | 0,570                           | 0,831            | 0,322                     | 0,596   |
| EQ-5D VAS (10 Punkte)                    | 0,568        | 0,661                     | 0,377              | 0,797               | 0,267                   | 0,518               | <b>0,022</b>      | 0,600                           | 0,828            | 0,351                     | 0,561   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität       |              |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |
| Globaler Gesundheitsstatus               | 0,815        | 0,663                     | 0,814              | 0,524               | <b>0,045</b>            | 0,451               | 0,836             | 0,567                           | 0,636            | 0,069                     | 0,624   |
| Kognitive Funktion                       | 0,701        | 0,743                     | 0,691              | 0,609               | 0,073                   | 0,077               | 0,573             | 0,331                           | 0,414            | 0,065                     | 0,459   |
| Emotionale Funktion                      | 0,874        | 0,920                     | 0,884              | 0,626               | 0,182                   | 0,439               | 0,662             | 0,542                           | 0,636            | 0,113                     | 0,171   |
| Körperliche Funktion                     | 0,921        | 0,609                     | 0,812              | 0,287               | 0,790                   | 0,930               | 0,943             | 0,490                           | 0,612            | <b>0,037</b>              | 0,701   |
| Rollenfunktion                           | 0,863        | 0,581                     | 0,237              | 0,888               | 0,465                   | 0,905               | 0,620             | 0,126                           | <b>0,043</b>     | 0,218                     | 0,270   |
| Soziale Funktion                         | 0,461        | 0,352                     | 0,952              | 0,647               | <b>0,045</b>            | 0,246               | 0,440             | 0,691                           | 0,610            | 0,292                     | 0,353   |
| Körperbild                               | 0,375        | 0,796                     | 0,726              | 0,624               | <b>0,032</b>            | 0,172               | 0,489             | 0,605                           | 0,413            | 0,173                     | 0,339   |
| Zukunftsperspektive                      | 0,654        | 0,332                     | 0,716              | 0,827               | 0,197                   | 0,526               | 0,219             | 0,776                           | 0,913            | 0,306                     | 0,925   |
| Freude an Sex                            | 0,536        | 0,271                     | 0,706              | 0,674               | 0,132                   | 0,285               | 0,783             | 0,574                           | 0,440            | 0,650                     | 0,180   |
| Sexuelle Aktivität                       | 0,611        | 0,708                     | 0,635              | 0,402               | <b>0,035</b>            | 0,304               | 0,454             | 0,582                           | 0,687            | 0,076                     | 0,919   |
| Unerwünschte Ereignisse                  |              |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |
| UE gesamt                                | 0,315        | 0,707                     | 0,747              | 0,079               | <b>0,026</b>            | 0,072               | 0,276             | 0,268                           | 0,164            | 0,379                     | 0,854   |
| SUE                                      | <b>0,010</b> | 0,492                     | 0,825              | 0,175               | 0,068                   | 0,105               | 0,785             | <b>0,048</b>                    | 0,682            | <b>0,039</b>              | 0,567   |
| UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$               | <b>0,001</b> | 0,454                     | 0,468              | 0,231               | 0,832                   | 0,667               | 0,404             | <b>0,031</b>                    | 0,942            | 0,101                     | 0,890   |
| Kompletter Behandlungs-                  | 0,455        | 0,296                     | 0,954              | 0,678               | 0,984                   | 0,993               | <b>0,049</b>      | 0,232                           | <b>0,041</b>     | 0,791                     | 0,834   |

| Endpunkt   | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene, (neo-) adjuvante endokrine Therapie |
|--|-------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| abbruch aufgrund UE  |       |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |
| Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE   | 0,691 | 0,654                     | 0,956              | 0,598               | 0,987                   | 0,842               | 0,174             | 0,455                           | 0,101            | NB                        | NB  |
| <p>Datenschnitt: 03.11.2017</p> <p>Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.</p> <p>NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> |       |                           |                    |                     |                         |                     |                   |                                 |                  |                           |   |

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Es gab keine heterogenen Subgruppen beim Endpunkt Gesamtüberleben.

**4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben

| Subgruppe                        | Ausprägung  | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                                  |             | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit* | Kaukasisch  | 85/186<br>(45,7)                    | 23,51<br>[16,70;31,07]               | 66/102<br>(64,7)                | 14,89<br>[10,82;20,88]               | 0,66 [0,48;0,92],<br>0,015          |
|                                  | Asiatisch   | 37/103<br>(35,9)                    | NE<br>[28,18;NE]                     | 32/45<br>(71,1)                 | 12,82<br>[9,01;17,62]                | 0,34 [0,21;0,54],<br><0,001         |
| Geografische<br>Region           | Asien       | 36/102<br>(35,3)                    | NE<br>[28,18;NE]                     | 30/42<br>(71,4)                 | 12,82<br>[9,01;17,62]                | 0,33 [0,20;0,53],<br><0,001         |
|                                  | Europa      | 74/166<br>(44,6)                    | 26,20<br>[18,21;NE]                  | 60/93<br>(64,5)                 | 15,35<br>[11,01;20,88]               | 0,64 [0,45;0,90],<br>0,008          |
|                                  | Nordamerika | 28/60<br>(46,7)                     | 23,51<br>[14,66;31,07]               | 18/30<br>(60)                   | 20,52<br>[9,40;28,34]                | 0,76 [0,42;1,38],<br>0,348          |

Datenschnitt: 03.11.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
\* Die Subgruppen „Nicht berichtet“ und „Andere“ wurden nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt (4.2.5.5).  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben gab es eine Effektmodifikation durch die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit und geografische Region (Tabelle 4-58). Es zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in den Subgruppen kaukasischer Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48;0,92], p=0,015) und asiatischer Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,34 [0,21;0,54], p<0,001). Außerdem zeigten sich in den Subgruppen Europa (HR [95%-KI]: 0,64 [0,45;0,90], p=0,008) und Asien (HR [95%-KI]: 0,33 [0,20;0,53], p<0,001) signifikante Vorteile für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, während in der Subgruppe Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,76 [0,42;1,38], p=0,348) kein signifikanter Unterschied vorlag.

**4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Subgruppenanalysen**

Es gab keine heterogenen Subgruppen beim Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie.

**4.3.1.3.2.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Chemotherapie (interagierende Subgruppen)

| Subgruppe   | Ausprägung                      | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   |                                 | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Vorangegangene<br>(neo-)adjuvante<br>endokrine<br>Therapie  | Aromatasehemmer                 | 24/85<br>(28,2)                     | NE<br>[30,44;NE]                     | 25/50<br>(50)                   | 25,02<br>[12,82;NE]                  | 0,46 [0,26;0,80],<br>0,006          |
|   | Andere<br>endokrine<br>Therapie | 29/66<br>(43,9)                     | 29,26<br>[21,70;NE]                  | 9/30 (30)                       | 32,52<br>[32,52;NE]                  | 1,50 [0,71;3,17],<br>0,276          |
|   | Ohne                            | 56/177<br>(31,6)                    | NE [NE;NE]                           | 35/85<br>(41,2)                 | NE<br>[24,30;NE]                     | 0,72 [0,47;1,10],<br>0,130          |
| Datenschnitt: 03.11.2017  |                                 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten   |                                 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht |                                 |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gab es eine Effektmodifikation durch die Subgruppe vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie. Bei Patientinnen mit Aromatasehemmer als vorangegangene Therapie (HR [95%-KI]: 0,46 [0,26;0,80], p=0,006) ergab sich ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, während in den Subgruppen mit anderer vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 1,50 [0,71;3,17], p=0,276) und ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,72 [0,47;1,10], p=0,130) keine signifikanten Unterschiede vorlagen.

Es gab keine heterogenen Subgruppen beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie.

**4.3.1.3.2.5 Symptomatik – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für Symptomatik

| Subgruppe                        | Ausprägung | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|----------------------------------|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                                  |            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Fatigue                          |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit* | Kaukasisch | 101/185<br>(54,6)                   | 19,36<br>[14,73;21,07]               | 47/100<br>(47,0)                | 22,32<br>[16,87;27,19]               | 1,28 [0,91;1,81],<br>0,151          |
|                                  | Asiatisch  | 50/103<br>(48,5)                    | 25,48<br>[21,01;29,52]               | 24/45<br>(53,3)                 | 19,17<br>[12,95;25,45]               | 0,68 [0,42;1,12],<br>0,124          |



| Subgruppe                          | Ausprägung  | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|------------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                                    |             | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b> |             |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Geografische<br>Region             | Nordamerika | 26/60<br>(43,3)                     | 25,35<br>[19,73;32,22]               | 11/29<br>(37,9)                 | 25,68<br>[16,04;NE]                  | 1,07 [0,52;2,17],<br>0,875          |
|                                    | Europa      | 62/165<br>(37,6)                    | 25,12<br>[22,45;27,95]               | 28/90<br>(31,1)                 | 24,43<br>[21,21;NE]                  | 1,21 [0,78;1,90],<br>0,432          |
|                                    | Asien       | 22/102<br>(21,6)                    | NE [NE;NE]                           | 16/42<br>(38,1)                 | 23,54<br>[19,17;29,52]               | 0,38 [0,20;0,73],<br>0,004          |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch  | 78/185<br>(42,2)                    | 24,85<br>[20,19;27,62]               | 32/100<br>(32,0)                | 24,92<br>[21,21;NE]                  | 1,32 [0,88;2,00],<br>0,186          |
|                                    | Asiatisch   | 22/103<br>(21,4)                    | NE [NE;NE]                           | 17/45<br>(37,8)                 | 23,54<br>[19,17;29,52]               | 0,38 [0,20;0,72],<br>0,003          |
| <b>Obstipation</b>                 |             |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch  | 80/185<br>(43,2)                    | 24,49<br>[21,07;26,56]               | 40/100<br>(40,0)                | 24,43<br>[20,88;27,91]               | 1,00 [0,69;1,47],<br>0,976          |
|                                    | Asiatisch   | 33/103<br>(32,0)                    | 29,98<br>[28,18;NE]                  | 18/45<br>(40,0)                 | 23,21<br>[16,96;29,52]               | 0,49 [0,28;0,88],<br>0,019          |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>      |             |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| NSAI zu<br>Zyklus 1                | Anastrozol  | 21/62<br>(33,9)                     | 28,18<br>[24,92;NE]                  | 17/36<br>(47,2)                 | 20,38<br>[5,72;NE]                   | 0,48 [0,26;0,92],<br>0,040          |
|                                    | Letrozol    | 107/265<br>(40,4)                   | 25,12<br>[23,51;28,37]               | 47/125<br>(37,6)                | 24,62<br>[22,39;NE]                  | 1,01 [0,71;1,42],<br>0,996          |
| <b>Symptome im Armbereich</b>      |             |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch  | 99/185<br>(53,5)                    | 19,73<br>[16,31;22,36]               | 40/100<br>(40,0)                | 24,16<br>[19,59;NE]                  | 1,47 [1,02;2,12],<br>0,036          |
|                                    | Asiatisch   | 52/103<br>(50,5)                    | 24,36<br>[19,63;28,14]               | 23/45<br>(51,1)                 | 16,87<br>[12,95;25,38]               | 0,78 [0,48;1,28],<br>0,320          |
| <b>Belastung durch Haarausfall</b> |             |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch  | 54/185<br>(29,2)                    | 15,58<br>[11,54;19,04]               | 22/100<br>(22,0)                | 17,85<br>[14,96;21,21]               | 0,93 [0,56;1,54],<br>0,748          |
|                                    | Asiatisch   | 17/103<br>(16,5)                    | 21,76<br>[5,59;28,18]                | 9/45<br>(20,0)                  | 11,11<br>[1,91;19,17]                | 0,28 [0,12;0,65],<br>0,013          |
| Geografische<br>Region             | Nordamerika | 19/60<br>(31,7)                     | 18,64<br>[7,76;20,88]                | 6/29<br>(20,7)                  | 14,96<br>[3,45;25,68]                | 0,79 [0,31;2,00],<br>0,717          |
|                                    | Europa      | 42/165<br>(25,5)                    | 13,87<br>[10,92;16,31]               | 21/90<br>(23,3)                 | 17,85<br>[14,30;21,21]               | 1,05 [0,62;1,79],<br>0,918          |
|                                    | Asien       | 17/102<br>(16,7)                    | 21,76<br>[5,59;28,18]                | 8/42<br>(19,0)                  | 11,11<br>[1,91;19,17]                | 0,30 [0,12;0,70],<br>0,029          |

| Subgruppe  | Ausprägung | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  |            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| NSAI zu<br>Zyklus 1  | Anastrozol | 18/62<br>(29,0)                     | 19,63<br>[13,18;26,20]               | 10/36<br>(27,8)                 | 14,30<br>[1,84;19,59]                | 0,35 [0,16;0,77],<br>0,013          |
|  | Letrozol   | 60/265<br>(22,6)                    | 12,72<br>[10,92;17,56]               | 25/125<br>(20,0)                | 18,25<br>[14,96;21,60]               | 0,93 [0,58;1,49],<br>0,737          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| * Die Subgruppen „Nicht berichtet“ und „Andere“ wurden nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt (4.2.5.5).<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

In einzelnen Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 gab es Effektmodifikationen durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit, geografische Region und NSAI zu Zyklus 1 (Tabelle 4-60). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in den Subgruppen asiatischer Patientinnen (Skalen finanzielle Schwierigkeiten: 0,38 [0,20;0,72], p=0,003, Obstipation: 0,49 [0,28;0,88], p=0,019 und Belastung durch Haarausfall: 0,28 [0,12;0,65], p=0,013) wie auch aus der Region Asien (Skala finanzielle Schwierigkeiten: HR [95%-KI]: 0,38 [0,20;0,73], p=0,004 und Belastung durch Haarausfall: 0,30 [0,12;0,70], p=0,029). Zudem ergaben sich signifikante Vorteile bei Patientinnen mit dem NSAI Anastrozol zu Zyklus 1 (Skalen Übelkeit und Erbrechen: HR [95%-KI]: 0,48 [0,26;0,92], p=0,040 und Belastung durch Haarausfall: 0,35 [0,16;0,77], p=0,013). In der Skala Symptome im Armbereich ergab sich ein signifikanter Vorteil für Placebo+Anastrozol/Letrozol bei kaukasischen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,47 [1,02;2,12], p=0,036). In den anderen Subgruppen (kaukasische Patientinnen, geografische Region Europa bzw. Nordamerika, NSAI Letrozol zu Zyklus 1) lagen keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Skalen vor.

**4.3.1.3.2.6 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand

| Subgruppe  | Ausprägung                                  | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  |   | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| ECOG-PS  |   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Krankheits-<br>stadium   | De novo<br>Metasta-<br>sierung              | 10/134<br>(29,4)                    | NE [NE;NE]                           | 9/61<br>(14,8)                  | NE [NE;NE]                           | 0,45 [0,18;1,10],<br>0,078          |
|  | Wieder-<br>kehrende<br>Metasta-<br>sierung. | 27/182<br>(14,8)                    | NE [NE;NE]                           | 6/95 (6,3)                      | NE [NE;NE]                           | 2,33 [0,96;5,64],<br>0,056          |
| EQ-5D VAS (7 Punkte)   |   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Krankheits-<br>stadium   | De novo<br>Metasta-<br>sierung              | 53/134<br>(39,6)                    | 27,91<br>[22,85;NE]                  | 33/61<br>(54,1)                 | 21,21<br>[15,95;24,89]               | 0,60 [0,39;0,93],<br>0,025          |
|  | Wieder-<br>kehrende<br>Metasta-<br>sierung  | 87/182<br>(47,8)                    | 23,51<br>[18,25;27,55]               | 37/95<br>(38,9)                 | 24,56<br>[20,88;NE]                  | 1,16 [0,79;1,70],<br>0,447          |
| EQ-5D VAS (10 Punkte)  |   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Krankheits-<br>stadium   | De novo<br>Metasta-<br>sierung              | 52/134<br>(38,8)                    | 27,91<br>[24,30;NE]                  | 33/61<br>(54,1)                 | 21,21<br>[15,95;24,89]               | 0,59 [0,38;0,91],<br>0,019          |
|  | Wieder-<br>kehrende<br>Metasta-<br>sierung  | 87/182<br>(47,8)                    | 23,67<br>[18,64;26,60]               | 37/95<br>(38,9)                 | 24,56<br>[19,63;NE]                  | 1,15 [0,78;1,70],<br>0,461          |
| Datenschnitt: 03.11.2017<br>1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten<br>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 |   |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Im ECOG-PS und in der EQ-5D VAS gab es Effektmodifikationen durch die Subgruppe Krankheitsstadium (Tabelle 4-61). In beiden Endpunkten gab es Vorteile für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei Patientinnen mit de novo Metastasierung. Der Vorteil war numerisch im ECOG-PS (HR [95%-KI]: 0,45 [0,18;1,10], p=0,078) und statistisch signifikant bei der EQ-5D VAS mit 7 Punkten (HR [95%-KI]: 0,60 [0,39;0,93], p=0,025) und mit 10 Punkten (HR [95%-KI]: 0,59 [0,38;0,91], p=0,019). In den Subgruppen der Patientinnen mit wiederkehrender Metastasierung lagen jeweils keine signifikanten Unterschiede vor.

**4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Subgruppe  | Ausprägung | Abemaciclib+                   |                                      | Placebo+                       |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|--|------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|  |            | Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | Anastrozol/Letrozol<br>n/N (%) | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Globaler Gesundheitsstatus   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch | 91/185<br>(49,2)               | 22,13<br>[15,85;24,95]               | 35/100<br>(35,0)               | 25,68<br>[21,21;NE]                  | 1,45 [0,98;2,14],<br>0,063          |
|  | Asiatisch  | 40/103<br>(38,8)               | NE<br>[22,85;NE]                     | 18/45<br>(40,0)                | 23,21<br>[15,32;NE]                  | 0,72 [0,41;1,26],<br>0,329          |
| Körperliche Funktion   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Progesteron-<br>rezeptor-<br>status  | Negativ    | 29/70<br>(41,4)                | 27,65<br>[17,36;NE]                  | 24/36<br>(66,7)                | 19,17<br>[10,68;22,85]               | 0,57 [0,33;0,98],<br>0,055          |
|  | Positiv    | 109/254<br>(42,9)              | 25,68<br>[22,62;28,08]               | 44/125<br>(35,2)               | 26,20<br>[22,32;NE]                  | 1,13 [0,80;1,61],<br>0,508          |
| Rollenfunktion   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| NSAI zu<br>Zyklus 1  | Anastrozol | 31/62<br>(50,0)                | 23,28<br>[19,59;26,79]               | 23/36<br>(63,9)                | 15,95<br>[11,11;28,27]               | 0,71 [0,41;1,22],<br>0,241          |
|  | Letrozol   | 135/265<br>(50,9)              | 22,06<br>[16,77;24,49]               | 46/125<br>(36,8)               | 24,16<br>[21,83;NE]                  | 1,36 [0,98;1,91],<br>0,060          |
| Soziale Funktion   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch | 92/185<br>(49,7)               | 20,75<br>[15,91;23,28]               | 39/100<br>(39,0)               | 24,43<br>[20,88;27,65]               | 1,31 [0,90;1,91],<br>0,142          |
|  | Asiatisch  | 41/103<br>(39,8)               | 29,36 [24,72<br>30,44]               | 19/45<br>(42,2)                | 28,14<br>[16,64;29,52]               | 0,66 [0,38;1,15],<br>0,173          |
| Körperbild   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch | 90/185<br>(48,6)               | 20,19<br>[16,50;23,51]               | 28/100<br>(28,0)               | NE<br>[21,60;NE]                     | 1,90 [1,24;2,90],<br>0,003          |
|  | Asiatisch  | 42/103<br>(40,8)               | 27,91<br>[23,87;NE]                  | 16/45<br>(35,6)                | 29,52<br>[17,33;NE]                  | 0,86 [0,48;1,54],<br>0,690          |
| Sexuelle Aktivität   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*   | Kaukasisch | 72/185<br>(38,9)               | 23,05<br>[19,43;27,68]               | 27/100<br>(27,0)               | NE<br>[21,60;NE]                     | 1,53 [0,98;2,38],<br>0,059          |
|  | Asiatisch  | 25/103<br>(24,3)               | NE [NE;NE]                           | 11/45<br>(24,4)                | NE<br>[15,22;NE]                     | 0,62 [0,30;1,26],<br>0,214          |
| Datenschnitt: 03.11.2017   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| * Die Subgruppen „Nicht berichtet“ und „Andere“ wurden nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt (4.2.5.5).   |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer |            |                                |                                      |                                |                                      |                                     |

In einzelnen Funktionsskalen des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 gab es Effektmodifikation durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit, Progesteronrezeptorstatus und NSAI zu Zyklus 1 (Tabelle 4-62). Dabei zeigte sich in der Skala körperliche Funktion ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in der Subgruppe mit negativem Progesteronrezeptorstatus (HR [95%-KI]: 0,57 [0,33;0,98], p=0,055) und in der Skala Körperbild ein signifikanter Vorteil für Placebo+Anastrozol/Letrozol bei kaukasischen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,90 [1,24;2,90], p=0,003).

#### 4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse

| Subgruppe                                 | Ausprägung | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|---|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   |            | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Unerwünschte Ereignisse                   |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Ethnische<br>Zugehörig-<br>keit*          | Kaukasisch | 182/185<br>(98,4)                   | 0,16<br>[0,13;0,23]                  | 95/100<br>(95)                  | 0,64<br>[0,26;0,95]                  | 2,08 [1,61;2,70],<br><0,001         |
|   | Asiatisch  | 103/103<br>(100)                    | 0,16<br>[0,13;0,20]                  | 42/45<br>(93,3)                 | 0,95<br>[0,82;1,91]                  | 3,43 [2,36;5,00],<br><0,001         |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse    |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Alter                                     | <65 Jahre  | 38/179<br>(21,2)                    | NE [NE;NE]                           | 15/89<br>(16,9)                 | NE<br>[25,38;NE]                     | 1,07 [0,59;1,95],<br>0,903          |
|   | ≥65 Jahre  | 64/148<br>(43,2)                    | 21,63<br>[12,23;NE]                  | 12/72<br>(16,7)                 | NE [NE;NE]                           | 3,33 [1,80;6,17],<br><0,001         |
| Messbare<br>Erkrankung<br>zu Baseline     | Ja         | 89/267<br>(33,3)                    | NE<br>[27,29;NE]                     | 19/130<br>(14,6)                | NE [NE;NE]                           | 2,33 [1,42;3,83],<br><0,001         |
|   | Nein       | 13/60<br>(21,7)                     | NE [NE;NE]                           | 8/31<br>(25,8)                  | NE<br>[14,99;NE]                     | 0,84 [0,35;2,03],<br>0,669          |
| Progesteron-<br>rezeptor-<br>status       | Negativ    | 19/70<br>(27,1)                     | NE<br>[22,82;NE]                     | 9/36 (25)                       | NE<br>[14,99;NE]                     | 0,89 [0,40;1,98],<br>0,645          |
|   | Positiv    | 82/254<br>(32,3)                    | NE<br>[27,29;NE]                     | 18/125<br>(14,4)                | NE [NE;NE]                           | 2,41 [1,45;4,02],<br><0,001         |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 |            |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Alter                                     | <65 Jahre  | 88/179<br>(49,2)                    | 18,44<br>[12,00;24,46]               | 23/89<br>(25,8)                 | NE<br>[24,23;NE]                     | 1,94 [1,23;3,07],<br>0,004          |
|   | ≥65 Jahre  | 114/148<br>(77)                     | 2,30<br>[1,51;3,81]                  | 19/72<br>(26,4)                 | NE [NE;NE]                           | 5,77 [3,54;9,41],<br><0,001         |
| Messbare<br>Erkrankung<br>zu Baseline     | Ja         | 165/267<br>(61,8)                   | 6,71<br>[3,91;11,11]                 | 28/130<br>(21,5)                | NE [NE;NE]                           | 3,86 [2,58;5,76],<br><0,001         |
|   | Nein       | 37/60<br>(61,7)                     | 8,91<br>[2,30;18,44]                 | 14/31<br>(45,2)                 | 20,94<br>[7,04;NE]                   | 1,72 [0,93;3,18],<br>0,080          |

| Subgruppe   | Ausprägung                                 | Abemaciclib+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | Placebo+<br>Anastrozol/Letrozol |                                      | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>1</sup> |
|---|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   |  | n/N (%)                             | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> | n/N (%)                         | Mediane<br>Ereigniszeit <sup>2</sup> |                                     |
| Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse   |  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Krankheits-<br>stadium  | de novo<br>Metasta-<br>sierung             | 31/134<br>(23,1)                    | NE [NE;NE]                           | 5/61<br>(8,2)                   | NE [NE;NE]                           | 2,52 [0,98;6,49],<br>0,041          |
|   | wieder-<br>kehrende<br>Metasta-<br>sierung | 44/182<br>(24,2)                    | NE [NE;NE]                           | 1/95<br>(1,1)                   | NE [NE;NE]                           | 22,79<br>[3,14;165,33],<br><0,001   |
| NSAI zu<br>Zyklus 1   | Anastrozol                                 | 18/62<br>(29)                       | NE<br>[27,75;NE]                     | 4/36<br>(11,1)                  | NE<br>[21,90;NE]                     | 2,25 [0,76;6,65],<br>0,182          |
|   | Letrozol                                   | 62/265<br>(23,4)                    | NE [NE;NE]                           | 2/125<br>(1,6)                  | NE [NE;NE]                           | 14,30<br>[3,50;58,48],<br><0,001    |
| Datenschnitt: 03.11.2017  |  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten   |  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| * Die Subgruppen „Nicht berichtet“ und „Andere“ wurden nicht für die Subgruppenanalyse berücksichtigt (4.2.5.5).  |  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |
| Abkürzungen: 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; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer |  |                                     |                                      |                                 |                                      |                                     |

Beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergaben sich in den Subgruppen kaukasischer (HR [95%-KI]: 2,08 [1,61;2,70], p<0,001) und asiatischer (HR [95%-KI]: 3,43 [2,36;5,00], p<0,001) und ethnischer Zugehörigkeit signifikante Vorteile für Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergaben sich signifikante Vorteile für Placebo+Anastrozol/Letrozol in den Subgruppen  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 3,33 [1,80;6,17], p<0,001), mit messbarer Erkrankung zu Baseline (HR [95%-KI]: 2,33 [1,42;3,83], p<0,001) und mit positivem Progesteronrezeptorstatus (HR [95%-KI]: 2,41 [1,45;4,02], p<0,001). Dagegen lagen in den Subgruppen <65 Jahre (HR [95%-KI]: 1,07 [0,59;1,95], p=0,903), ohne messbare Erkrankung zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,84 [0,35;2,03], p=0,669) und mit negativem Progesteronrezeptorstatus (HR [95%-KI]: 0,89 [0,40;1,98], p=0,645) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol vor.

Beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergaben sich in den Subgruppen <65 Jahre (HR [95%-KI]: 1,94 [1,23;3,07], p=0,004) und  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 5,77 [3,54;9,41], p<0,001) signifikante Vorteile für Placebo+Anastrozol/Letrozol. Außerdem zeigte sich in der Subgruppe mit messbarer Erkrankung zu Baseline (HR [95%-KI]: 3,86 [2,58;5,76], p<0,001) ein signifikanter Vorteil für Placebo+Anastrozol/Letrozol,

während in der Subgruppe ohne messbare Erkrankung zu Baseline (HR [95%-KI]: 1,72 [0,93;3,18], p=0,080) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Für den Endpunkt kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse gab es Effektmodifikation durch die Subgruppen Krankheitsstadium und NSAI zu Zyklus 1. Dabei zeigte sich in der Subgruppe mit wiederkehrender Metastasierung ein signifikanter Effekt zugunsten von Placebo+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 22,79 [3,14;165,33], p<0,001) während dieser bei Patientinnen mit de novo Metastasierung nicht vorlag (HR [95%-KI]: 2,52 [0,98;6,49], p=0,041).

#### *Fazit*

Dort wo Effektmodifikation festgestellt wurde, war diese nur quantitativer Art, d. h. Effektschätzer in den verschiedenen Subgruppen unterschieden sich nur in ihrem Ausmaß. Qualitative Interaktion, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, wurde bei keinem Endpunkt festgestellt. Somit ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild und es lagen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Zur Bewertung des Zusatznutzens für postmenopausale Patientinnen wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie MONARCH-3 herangezogen. In dieser Studie wird eine Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) mit einer Behandlung mit Placebo und einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) als initiale endokrine Therapie verglichen. Für prä-/perimenopausale Patientinnen konnten in der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine RCT identifiziert werden, die für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT herangezogen werden können. Entsprechend werden im Weiteren die Ergebnisse aus der Studie MONARCH-3 dargestellt.

Für die Subgruppen werden nur die Ergebnisse zusammengefasst, die fazitrelevant sind. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 ausgeführt, waren die identifizierten Effektmodifikationen nur quantitativer Natur. Qualitative Interaktion, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, wurde bei keinem Endpunkt

festgestellt. Somit ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild und es lagen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik:
    - Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30
    - Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23
  - Gesundheitszustand
    - ECOG-PS
    - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Funktionsskalen, Skala globaler Gesundheitszustand des EORTC-QLQ-C30
  - Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23
- Unerwünschte Ereignisse

### **Gesamtüberleben**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 03.11.2017 (finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben) hatten sich 63 Todesfälle (19%) unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 30 (18%) Todesfälle unter Placebo+Anastrozol/Letrozol ereignet. Damit war die geplante Anzahl an Ereignissen für die erste Interimanalyse des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht, weswegen die Daten als unreif anzusehen sind. Das mediane Überleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht und der Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant (unstratifiziertes HR [95%-KI]: 1,07 [0,69;1,66], p=0,757).

### **Progressionsfreies Überleben**

Die mediane Zeit bis zur Progression in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen betrug 28,18 Monate im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und 14,76 Monate im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Der Unterschied zwischen den



Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,54 [0,42;0,69],  $p < 0,001$ ).

Die objektive Ansprechrate (Sensitivitätsanalyse zum progressionsfreien Überleben) zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil (RR [95%-KI]: 1,34 [1,07;1,69],  $p = 0,0107$ ) einer Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Behandlung und bestätigte somit die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens.

Hinsichtlich der klinischen Nutzenrate und der Krankheitskontrollrate lag in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

### **Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie**

Die mediane Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie betrug 30,97 Monate im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und 28,24 Monate im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,98],  $p = 0,035$ ). Die stratifizierte Analyse, mit den Stratifizierungsfaktoren nach IWRS Art der Erkrankung und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie zeigte ein übereinstimmendes Ergebnis (HR [95%-KI]: 0,73 [0,545;0,99],  $p = 0,043$ ).

### **Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**

In der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 30,84 Monate und unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol wurde die mediane Zeit nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,99],  $p = 0,039$ ).

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich hingegen (HR [95%-KI]: Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie: 0,63 [0,49;0,80],  $p < 0,001$ ; Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie: 0,69 [0,53;0,90],  $p = 0,005$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

### **Symptomatik**

Insgesamt liegen die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 über den gesamten Studienverlauf bei über 90%. Dies stellt den Anteil von Patienten mit Daten in Bezug auf die Patienten, von denen Daten erwartet werden, dar. Lediglich in Zyklus 22 und in der Follow-up-Phase liegen die Quoten unter 90%. Für die Nutzenbewertung wurde die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

Bei acht der neun Symptomskalen des QLQ-C30 (Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Nur in der Skala Diarrhö wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo+Anastrozol/Letrozol beobachtet (HR [95%-KI]: 2,07 [1,51;2,84],  $p < 0,001$ ).

Bei den Symptomskalen des QLQ-BR23 (Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

### **Gesundheitszustand**

Der Gesundheitszustand wurde über die Instrumente ECOG-PS und EQ-5D VAS abgebildet. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten des Fragebogen EQ-5D über den gesamten Studienverlauf fast ausnahmslos bei über 90%. Dies stellt den Anteil von Patienten mit Daten in Bezug auf die Patienten, von denen Daten erwartet werden, dar. Lediglich in Zyklus 22 und in der Follow-up-Phase liegen die Quoten unter 90%. Für die Nutzenbewertung wurde die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

In keiner der betrachteten Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$ , der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 bzw. 10 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Insgesamt liegen die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und EORTC-QLQ-BR23 über den gesamten Studienverlauf bei über 90%. Dies stellt den Anteil von Patienten mit Daten in Bezug auf die Patienten, von denen Daten erwartet werden, dar. Lediglich in Zyklus 22 und in der Follow-up-Phase liegen die Quoten unter 90%. Für die Nutzenbewertung wurde die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

In den Funktionsskalen des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,43 [1,98;2,99],  $p < 0,001$ ). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (98,8% Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vs. 94,4% Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm).

In der Population der postmenopausalen Patientinnen ergab sich hinsichtlich des Risikos für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm (HR [95%-KI]: 1,90 [1,24;2,90], p=0,003).

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 3,14 [2,25;4,39], p<0,001).

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für einen kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,04 [2,18;16,70], p<0,001).

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für einen Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,25 [2,73;14,34], p<0,001).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

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 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: 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 4-66: 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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-68: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-69: 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

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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



Tabelle 4-70: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| 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 4-71: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-3, die der Evidenzstufe Ib entspricht [15], vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 [Symptomskalen] sowie Gesundheitszustand mittels ECOG-PS und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene

Lebensqualität (gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 [Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen] und EORTC-QLQ-BR23 [Funktionsskalen]), und unerwünschte Ereignisse 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+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol anhand der Studie MONARCH-3 somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Hinweisen zu [100].

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Der Zusatznutzen von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol wird auf Basis der direkt vergleichenden Zulassungsstudie MONARCH-3 abgeleitet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden betrachtet:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik:
    - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
    - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
  - Gesundheitszustand:
    - ECOG-PS
    - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
    - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

### **Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung<sup>18</sup> für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie in Frage kommen (AWG A). Für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie sowie für prä-/perimenopausale Patientinnen insgesamt liegen keine in einer RCT erhobenen Daten vor. Es handelt sich bei AWG A um eine neue bzw. zusätzliche Therapieoption für die Behandlung eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadiums.

Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen als initiale Therapie<sup>19</sup> gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Anastrozol bzw. Letrozol durchgeführt. Die Ergebnisse, die hierfür herangezogen werden, basieren auf der Zulassungsstudie MONARCH-3, die Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol mit Placebo+Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Frauen als initiale Therapie vergleicht.

Der Zusatznutzen wird für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-73 auf Endpunktebene abgeleitet. Eine signifikante Heterogenität bezüglich der Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen und andere) konnte unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht beobachtet werden und spielt daher in der nachfolgenden Darstellung des Zusatznutzens keine Rolle.

Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 03.11.2017 (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

---

<sup>18</sup> Abemaciclib (Verzenios®) 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- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [1].

<sup>19</sup> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei postmenopausalen Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie sowie für prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs liegen keine Daten einer RCT vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1), eine Ableitung eines Zusatznutzens für diese Patientengruppen erfolgt daher nicht.

Tabelle 4-73: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

| Endpunkt in der Studie<br>MONARCH-3   | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert<br>Ereignisrate<br>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br>vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Population, für die ein<br>Zusatznutzen abgeleitet wird<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| <b>Mortalität</b>   |   |   |
| Gesamtüberleben   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,07 [0,69;1,66], 0,757<br>Median: NE vs. NE Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |
| <b>Morbidität</b>   |   |   |
| Progressionsfreies Überleben  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,54 [0,42;0,69], <0,001<br>Median: 28,18 vs. 14,76 Monate                                      | <u>Gesamt:</u><br>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich<br>Ergebnissicherheit: Hinweis     |
| Zeit bis zum Ende der nächsten<br>Therapielinie   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,73 [0,54;0,98], 0,035<br>Median: 30,97 vs. 28,24 Monate                                       | <u>Gesamt:</u><br>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br>Ergebnissicherheit: Hinweis        |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie   |   |   |
| Zeit bis zur ersten Chemotherapie   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,73 [0,54;0,99], 0,039<br>Median: NE vs. 30,84 Monate  | <u>Gesamt:</u><br>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br>Ergebnissicherheit: Hinweis        |
| Zeit bis zur ersten intravenösen<br>Chemotherapie   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,75 [0,54;1,03], 0,073<br>Median: NE vs. NE Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |
| Symptomatik:<br>EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup> |   |   |
| Appetitlosigkeit  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,18 [0,87;1,62], 0,284<br>Median: 25,05 vs. 25,45 Monate                                       | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |
| Diarrhö   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 2,07 [1,51;2,84], <0,001<br>Median: 19,59 vs. 25,74 Monate                                      | <u>Gesamt:</u><br>Nutzen des zbAM geringer als der<br>Nutzen der ZVT                |
| Dyspnoe   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,02 [0,75;1,39], 0,877<br>Median: 25,84 vs. 24,16 Monate                                       | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |
| Fatigue   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,04 [0,79;1,36], 0,789<br>Median: 20,98 vs. 21,21 Monate                                       | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |
| Finanzielle Schwierigkeiten   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,85 [0,62;1,18], 0,340<br>Median: 28,18 vs. 24,92 Monate                                       | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt  |



| <b>Endpunkt in der Studie<br/>MONARCH-3</b>   | <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert<br/>Ereignisrate<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br/>vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol</b> | <b>Population, für die ein<br/>Zusatznutzen abgeleitet wird<br/>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|---|---|--|
| Verstopfung   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,79 [0,58;1,07], 0,123<br>Median: 26,56 vs. 24,07 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Schlaflosigkeit   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,96 [0,71;1,29], 0,760<br>Median: 25,61 vs. 24,16 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Übelkeit und Erbrechen  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,86 [0,64;1,17], 0,338<br>Median: 26,60 vs. 24,43 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Schmerz   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,90 [0,67;1,21], 0,481<br>Median: 25,84 vs. 23,21 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup>   |   |  |
| Symptome im Armbereich  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,17 [0,88;1,55], 0,274<br>Median: 22,22 vs. 23,64 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Symptome im Brustbereich  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,87 [0,60;1,25], 0,447<br>Median: 30,44 vs. 27,65 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,28 [0,96;1,71], 0,098<br>Median: 23,05 vs. 24,43 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Belastung durch Haarausfall   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,74 [0,49;1,11], 0,138<br>Median: 15,58 vs. 16,77 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Gesundheitszustand  |   |  |
| ECOG-PS   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,14 [0,63;2,09], 0,660   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| EQ-5D-VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,86 [0,65;1,15], 0,316<br>Median: 24,72 vs. 23,21 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| EQ-5D-VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,85 [0,64;1,13], 0,275<br>Median: 24,89 vs. 23,21 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |   |  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität:<br>EORTC-QLQ-C30, Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup> |   |  |
| Globaler Gesundheitsstatus  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,07 [0,79;1,44], 0,668<br>Median: 24,95 vs. 24,43 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |

| <b>Endpunkt in der Studie<br/>MONARCH-3</b>  | <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert<br/>Ereignisrate<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br/>vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol</b> | <b>Population, für die ein<br/>Zusatznutzen abgeleitet wird<br/>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|--|---|--|
| Kognitive Funktion   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,84 [0,64;1,10], 0,205<br>Median: 24,85 vs. 21,96 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Emotionale Funktion  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,87 [0,63;1,18], 0,364<br>Median: 27,85 vs. 24,43 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Körperliche Funktion   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,93 [0,70;1,24], 0,629<br>Median: 25,84 vs. 24,16 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Rollenfunktion   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,15 [0,86;1,52], 0,337<br>Median: 22,06 vs. 22,39 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Soziale Funktion   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,04 [0,77;1,39], 0,814<br>Median: 24,49 vs. 25,61 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität:<br>EORTC-QLQ-BR23-Funktionsskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup> |   |  |
| Körperbild   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,32 [0,96;1,81], 0,084<br>Median: 23,87 vs. 29,52 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Zukunftsperspektive  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 0,94 [0,68;1,29], 0,706<br>Median: 28,31 vs. 25,68 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Freude an Sex  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,03 [0,69;1,53], 0,883<br>Median: 15,58 vs. 17,33 Monate   | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| Sexuelle Aktivität   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,10 [0,77;1,57], 0,593<br>Median: 27,85 vs. NE Monate  | <u>Gesamt:</u><br>Kein Zusatznutzen belegt   |
| <b><i>Unerwünschte Ereignisse</i></b>  |   |  |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 1,90 [1,24;2,90], 0,003   | <u>Gesamt:</u><br>Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT                            |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 3,14 [2,25;4,39], <0,001  | <u>Gesamt:</u><br>Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT                            |

| Endpunkt in der Studie<br>MONARCH-3  | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert<br>Ereignisrate<br>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol<br>vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Population, für die ein<br>Zusatznutzen abgeleitet wird<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse   |   |   |
| Kompletter Behandlungsabbruch  | <u>Gesamt:</u><br>HR: 6,04 [2,18;16,70], <0,001   | <u>Gesamt:</u><br>Nutzen des zbAM geringer als der<br>Nutzen der ZVT                |
| Abbruch mindestens eines der<br>beiden Medikamente   | <u>Gesamt:</u><br>HR: 6,25 [2,73;14,34], <0,001   | <u>Gesamt:</u><br>Nutzen des zbAM geringer als der<br>Nutzen der ZVT                |
| Datenschnitt: 03.11.2017<br>1 Eine Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte gegenüber Baseline wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt<br>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala Vs.: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie |   |   |

## Mortalität:

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (03.11.2017) hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 93 Todesfälle (63 [19%] unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 30 [18%] unter Placebo+Anastrozol/Letrozol) ereignet. Die für die erste Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben geplante Anzahl an Ereignissen (n=189) war somit zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts noch nicht erreicht. Auch die mediane Überlebenszeit war demzufolge in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,69;1,66], p=0,757) nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen sind diese Ergebnisse als unreif zu betrachten und können noch nicht sinnvoll interpretiert werden.

### *Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:*

Da die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen als unreif zu betrachten sind und nicht sinnvoll interpretiert werden können, kann für alle betrachteten Patientenpopulationen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT getroffen werden.

## 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 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 [53]. 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 [54].

Auch die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [16,19].

In der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen der MONARCH-3-Studie zeigte sich in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,54 [0,42;0,69],  $p < 0,001$ ). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm 28,18 Monate im Vergleich zu 14,76 Monaten im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

Aus dem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die Gesamtpopulation eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### *Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:*

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression.

#### ***Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie***

In Situationen, in denen das Gesamtüberleben nicht verlässlich bestimmt werden kann oder die Progression nicht auf einer objektiv messbaren Tumoraktivität (sogenannte progressionsfreie Überleben 2) basiert, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (oder Tod) empfohlen [30]. Hiermit kann ein eventueller negativer Einfluss der experimentellen Therapie auf die Durchführbarkeit und Wirksamkeit

von Folgetherapien bzw. auf das Gesamtüberleben ausgeschlossen werden. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wie folgt definiert: Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten folgenden Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. bis zum Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie), bzw. Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat (siehe auch Abbildung 4-1 Abschnitt 4.1)

Zum Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zeigte sich in der MONARCH-3-Studie für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,98], p=0,035). Die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten folgenden Therapielinie betrug im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm 30,97 Monate im Vergleich zu 28,24 Monaten im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

Aus der statistisch signifikant verlängerten Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale Patientinnen insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### *Fazit für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie:*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wird für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verzögerung der Krankheitsprogression.

#### ***Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Chemotherapie, intravenöse Chemotherapie)***

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität verbunden sein kann [126-127]. 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 [10-11,22,128-130]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann [128,130]. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die

Erkrankung verursachten Erfahrungen [131]. 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 [132]. 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 mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie betrug in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 30,84 Monate und wurde unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol wurde deutlich (Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,73 [0,54;0,99],  $p=0,039$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie wurde in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht signifikant (Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,75 [0,54;1,03], 0,073).

Der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen „Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie“ unterstützen die Aussage, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Chemotherapie, intravenöse Chemotherapie):*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird für die gesamte Population der postmenopausalen Frauen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

### **Symptomatik**

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) sowie EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall)

erhoben. Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache) unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol war bei fast allen Skalen vergleichbar mit der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Placebo+Anastrozol/Letrozol. Nur in der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo+Anastrozol/Letrozol beobachtet (HR [95%-KI]: 2,07 [1,51;2,84],  $p < 0,001$ ).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### *Fazit für den Endpunkt Symptomatik:*

Für den Endpunkt Symptomatik ergibt sich für die Population der postmenopausalen Patientinnen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT.

#### **Gesundheitszustand**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol in der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte. Eine alternative Analyse unter Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung ergab konsistente Ergebnisse.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### *Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau für das zu bewertende Arzneimittel für in der gesamten Population der postmenopausalen Patientinnen kein Zusatznutzen für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

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 den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weder Vor- noch Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vor: Bei allen Funktionsskalen des QLQ-C30 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Zudem zeigten sich auch bei allen Funktionsskalen des QLQ-BR23 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Population der postmenopausalen Patientinnen für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur ZVT kein Zusatznutzen.

**Unerwünschte Ereignisse:**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat insgesamt bei 31,2% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und bei 16,8% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm auf. Bei den Analysen der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich für die Gesamtpopulation verglichen mit dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm der postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ein statistisch signifikant höheres Risiko für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,90 [1,24;2,90], p=0,003).

Bei insgesamt 61,8% der behandelten postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm wurde ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  beobachtet; unter Placebo+Anastrozol/Letrozol waren es 26,1% der postmenopausalen Patientinnen. Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis von einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  zu erleiden war in der Population der postmenopausalen Patientinnen in den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,14 [2,25;4,39], p<0,001).

Das Risiko für einen kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm für die Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 6,04 [2,18;16,70], p<0,001).

Für die Population postmenopausaler Patientinnen ergab sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines Behandlungsabbruchs mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,25 [2,73;14,34], p<0,001).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:*

Insgesamt war das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis für die postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm statistisch signifikant erhöht. Ein statistisch signifikanter Nachteil für die Gesamtpopulation der



postmenopausalen Patientinnen bestand zudem bei den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Das Risiko eines Behandlungsabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm für die Gesamtpopulation postmenopausaler Patientinnen gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm in den Analysen der Zeit bis zum Behandlungsabbruch statistisch signifikant erhöht.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für postmenopausale Patientinnen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib 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 sind (z. B. Diarrhö). 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.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie MONARCH-3 wurde Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Anastrozol bzw. Letrozol untersucht [3-4]. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur [10-11,22].

Für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen in der Studie MONARCH-3 zeigen sich auf Endpunktebene sowohl Vor- als auch Nachteile, wobei die Vorteile überwiegen: deutliche Vorteile in den Morbiditätseindpunkten progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen Nachteilen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse gegenüber. Diese Nachteile sind allerdings auf bekannte, meist gut therapierbare unerwünschte Ereignisse zurückzuführen und treten i. d. R. nur vorübergehend auf. Zudem zeigen sich keine Nachteile in der Lebensqualität. Die Patienten bewerten damit die Nachteile in den unerwünschten Ereignissen als tolerierbar im Vergleich zu den Vorteilen in der Wirksamkeit. Vor diesem Hintergrund lässt sich somit in der Gesamtschau der Ergebnisse auf Endpunktebene (siehe Tabelle 4-74) für die Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ableiten.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol für postmenopausale Patientinnen

| <b>Zusatznutzen für<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nach<br/>Endpunkten</b>   | <b>Geringerer Nutzen für<br/>Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nach<br/>Endpunkten</b>  |
|---|---|
| <b>Morbidität:</b><br>Endpunkt: Progressionsfreies Überleben<br>Ausmaß: Erheblich<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis<br>Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten<br>Therapielinie<br>Ausmaß: Gering<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis<br>Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden<br>Chemotherapie<br>Ausmaß: Gering<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | <b>Morbidität:</b><br>Endpunkt: Symptomatik<br>EORTC-QLQ-C30 Diarrhö<br>Ausmaß: Geringerer Nutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis  |
| <b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b><br>-<br><br><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere<br/>           Nebenwirkungen:</b><br>-   | <b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b><br>Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte<br>Ereignisse, unerwünschte Ereignisse<br>CTCAE-Grad $\geq 3$<br>Ausmaß: Geringerer Nutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis<br><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere<br/>           Nebenwirkungen:</b><br>Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund<br>unerwünschter Ereignisse<br>Ausmaß: Geringerer Nutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität  |   |

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie MONARCH-3 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und das Studiendesign, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

Laut den aktuellen deutschen Leitlinien ist für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine endokrinbasierte Therapie in der Erstlinie die Therapie der Wahl. Eine Chemotherapie sollte nur nach mehreren Linien versagter endokriner Therapie erfolgen. Eine Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer endokrinen Therapie wird zusätzlich als Behandlungsmöglichkeit genannt [10-11].

Im klinischen Versorgungsalltag wird die endokrinbasierte Therapie individuell unter Berücksichtigung des Menopausenstatus, der Vortherapie und der Dauer des progressionsfreien Intervalls gewählt. Die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen sollte mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erfolgen [10].

In der Studie MONARCH-3 wurden Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit den Aromatasehemmern Anastrozol/Letrozol oder Placebo in Kombination mit den Aromatasehemmern Anastrozol/Letrozol als initiale endokrine Therapie behandelt. Die Behandlung entsprach für postmenopausale Frauen dem Behandlungsstandard. Die beobachteten Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die in die Studie MONARCH-3 eingeschlossenen Patientinnen wiesen zu 96,3% Metastasen auf, die bei 57% der Patientinnen wiederkehrende waren und bei 46,5% der Patientinnen waren mehr als drei Organe betroffen. Etwa die Hälfte (52,9%) der Patientinnen hatte viszerale Metastasen. Dies entspricht den Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [23] und einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [117]. Folglich können die in der Studie gewonnenen Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

In der Studie MONARCH-3 stammten 70,8% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 58,4% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß. Diese Ergebnisse werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar betrachtet.

Das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs liegt bei Frauen in Deutschland bei 64 Jahren [133]. Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen der MONARCH-3 betrug 63 Jahre und entsprach somit altersdemographisch der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland.

Die Ergebnisse der einzelnen in der Studie erhobenen Endpunkte sind ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

Die Mortalität ist eine, insbesondere in der Onkologie, patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [100] und G-BA [15] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die zugehörigen Ergebnisse aus der Studie MONARCH-3 sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Studie MONARCH-3 wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintritt). Anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurde die Tumorprogression durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Auch in der medizinischen Praxis wird das Therapieansprechen mit Hilfe bildgebender Verfahren erhoben, um eine Krankheitsprogression festzustellen. Zusätzlich erfolgte die Beurteilung

über einen unabhängigen zentralen Review mittels eines unabhängigen Komitees von Radiologen. Daher ist davon auszugehen, dass die Behandlung dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprach. Grundsätzlich wird empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie häufig kein eindeutig interpretierbares Bild und kann durch das progressionsfreie Überleben 2 oder die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie unterstützt werden [68]. Die EMA empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in Situationen, in denen das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 nicht verlässlich bestimmt werden können [30]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieabbruchs bzw. einer weiteren Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht. Die Ergebnisse des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurden Chemotherapeutika verabreicht, die auch für den Versorgungskontext in Deutschland gleichermaßen relevant sind. Folglich ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs wird in der Praxis wiederholt erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Probleme und Nebenwirkungen der Therapie identifizieren zu können. Die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 werden zur Erhebung der Symptomeinschätzung durch den Patienten verwendet [73-74,76]. Diese Fragebögen sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77,81-85]. Folglich sind die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-3 anhand der Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels ECOG-PS bzw. mittels EQ-5D VAS, erfasst. Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [89]. 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 [81,83,95-96]. Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  und der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte werden

für den Endpunkt Gesundheitszustand als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

Die Funktionsskalen der anerkannten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurden zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen [73-74,76]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77,81-85]. Damit sind die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Laut IQWiG sind Nebenwirkungen eine patientenrelevante Zielgröße, die die unter einer Behandlung entstehende therapiebedingte Morbidität abbildet [100] und somit bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. In Deutschland findet die Erfassung therapiebedingter Nebenwirkungen im Rahmen einer ärztlichen Betreuung meist regelmäßig statt, um jederzeit eine Modifikation der Therapie zur optimalen Versorgung der Patienten gewährleisten zu können [10]. Daher sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-3 als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

**Fazit:**

In der Gesamtschau zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Studie MONARCH-3 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 einem Aromatasehemmer auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

**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 4-75: 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 | <u>Postmenopausal gesamt:</u><br>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 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) 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

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

| Studie                     | Titel   | Datenquelle   |
|----------------------------|---|---|
| MONARCH-3<br>(I3Y-MC-JPBM) | 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. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht [3-4]</li> <li>• Studienregistereinträge [113-116]</li> <li>• Publikation [112]</li> <li>• Post-hoc-Analysen [125]</li> </ul> |

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Oktober 2018.
2. 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.
3. Eli Lilly and Company. MONARCH 3: 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. I3Y-MC-JPBM Clinical Study Report. 2017.
4. Eli Lilly and Company. JPBM Clinical Study Report Addendum for the Final Progression-Free Survival Analysis. 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. 2018.

5. 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):453-463.
6. 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):507-514.
7. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-539M.
8. 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.
9. 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):933-939.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
11. 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: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
12. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. November 2017.
13. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Oktober 2017.
14. 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 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist. 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018) 2018. Aufgerufen am: 05.09.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1531/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2018-03-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1531/VerfO_2017-04-20_iK-2018-03-02.pdf).
16. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Oncology Working Party; 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).

17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1 (Stand: 21. November 2011) 2011. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
19. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Oncology Working Party; 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf).
20. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*. 2012;21(3):384-388.
21. 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):815-822.
22. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16-33.
23. 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;34:122-130.
24. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*. 2014;19(6):608-615.
25. Forsythe A, Chandiwana D, Dolph M, Tremblay G, Monaco M. 254P 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.
26. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Ann Oncol*. 2016;27(3):373-378.
27. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1642-1649.
28. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The Oncologist*. 2016;21(8):922-930.
29. Die forschenden Pharmaunternehmen. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2017.
30. 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: Oncology Working Party; 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf).
31. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).

32. 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;9:137-147.
33. 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):1931-1939.
34. 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):1273-1280.
35. 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. *Journal of cancer survivorship : research and practice.* 2009;3(3):164-173.
36. 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.
37. Müller 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;37:154-160.
38. 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):158-164.
39. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist.* 2017;22(11):1292-1300.
40. 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.
41. 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.
42. 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):636-644.
43. 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):1404-1411.
44. 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):230-243.
45. Schmitter S, Holzerny P, Brock E, Günzel C, Ruckdäschel S. HTA Agencies Perspective on Progression-free-survival (PFS) (HT7). *ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria.* 2016.
46. Litière S, Isaac G, De Vries E, Bogaerts J, Chen AP, Dancey 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):2534-2534.
47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20. 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018.

48. 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):228-247.
49. 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):271-278.
50. 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:iii124-137.
51. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii11-19.
52. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. 262PPFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2– MBC. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_5):mdx365.025-mdx365.025.
53. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
54. 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):603-609.
55. 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):1090-1098.
56. 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):83-89.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können 2012. Aufgerufen am: 20.08.2018. 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>.
58. Adunlin G, Cyrus JW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):591-608.
59. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:1101-1110.
60. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-1992.
61. Kundu MG, Acharyya S. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: Meta-analyses of published studies. *Contemporary clinical trials*. 2017;53:20-28.
62. Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer*. 2016;103(4):336-344.

63. Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2014;31(1):776.
64. Verma S, McLeod D, Batist G, Robidoux A, Martins IR, Mackey JR. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(1):25-35.
65. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3469-3474.
66. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):741-746.
67. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4562-4568.
68. Oronsky B, Carter CA, Reid TR, Scicinski J, Oronsky A, Lybeck M, et al. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. *Neoplasia*. 2015;17(9):716-722.
69. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2045-2047.
70. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1922-1923.
71. 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. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
72. 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):1737-1746.
73. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).2001. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
74. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
75. 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):510-517.
76. 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):2756-2768.
77. 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.

78. 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):5082-5086.
79. 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. *Journal of clinical epidemiology.* 1997;50(4):441-450.
80. Hjerstad 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):1249-1254.
81. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR.* 2016;8:293-303.
82. 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: Basic and Clinical Research.* 2016;10(5775-BCBCR-Patient-Reported-Outcomes-in-Metastatic-Breast-Cancer:-A-Review-of-Ind.pdf):93-102.
83. 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. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):e294-e304.
84. 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):678-688.
85. Ong W, Schouwenburg MG, van Bommel AM, et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: The international consortium for health outcomes measurement (ichom) initiative. *JAMA Oncology.* 2016.
86. 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.
87. 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):139-144.
88. 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.
89. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1982;5(6):649-655.
90. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773-775.
91. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology.* 2014;10(5):e335-341.
92. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine.* 2001;33(5):337-343.

93. 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):169-180.
94. 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):311-320.
95. 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):1193-1203.
96. 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):577-589.
97. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
98. 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.
99. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) 1996. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf).
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
101. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2010;16(7):1979-1987.
102. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003370.
103. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer.* 2015;112(9):1445-1451.
104. Yamamura J, Kamigaki S, Fujita J, Osato H, Komoike Y. The Difference in Prognostic Outcomes Between De Novo Stage IV and Recurrent Metastatic Patients with Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer. *In Vivo.* 2018;32(2):353-358.
105. Chand AR, Ziauddin MF, Tang SC. Can Locoregionally Recurrent Breast Cancer Be Cured? *Clinical breast cancer.* 2017;17(5):326-335.
106. 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.
107. 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. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC5\\_00002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5_00002875.pdf).
108. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU 2011. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?__blob=publicationFile).

109. 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):E359-386.
110. 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.
111. 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):458-465.
112. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646.
113. ClinicalTrials.gov. NCT02246621 - Title: 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. 2018. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246621?term=NCT02246621&rank=1>.
114. EU-CTR. 2014-001502-18 - Title: 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. 2018. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001502-18/DE>.
115. ICTRP. NCT02246621 - Title: 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. 2017. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621>.
116. PharmNet.Bund. 2014-001502-18 - Title: 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. 2018. Aufgerufen am: 03.09.2018.
117. 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. *Clinical breast cancer*. 2017.
118. 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.
119. Ghosh D, Lo J, Egbuta C. Recent Progress in the Discovery of Next Generation Inhibitors of Aromatase from the Structure-Function Perspective. *J Med Chem*. 2016;59(11):5131-5148.



120. 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):457-465.
121. 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):1285-1291.
122. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(7):637-649.
123. Pfizer Limited. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Hartkapseln. Februar 2018.
124. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. April 2018.
125. Eli Lilly and Company. MONARCH 3: 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. I3Y-MC-JPBM Zusatzanalysen. 2018.
126. 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.
127. 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):778-784.
128. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai 2014.
129. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2016.
130. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2016.
131. 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.
132. 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):929-940.
133. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50. 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c50\\_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1 cid390?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1 cid390?blob=publicationFile).
134. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-455.

**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):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1980 to 2010 week 50   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Meglitinide/   | 848             |
| 2                      | Nateglinide/   | 1686            |
| 3                      | Repaglinide/   | 2118            |
| 4                      | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.  | 1069            |
| 5                      | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.   | 32              |
| 6                      | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn.   | 2854            |
| 7                      | or/1-6   | 3467            |
| 8                      | Diabetes mellitus/   | 224164          |
| 9                      | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/   | 91081           |
| 10                     | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 379777          |
| 11                     | or/8-10  | 454517          |
| 12                     | (random* or double-blind*).tw.   | 650136          |
| 13                     | placebo*.mp.   | 243550          |
| 14                     | or/12-13   | 773621          |
| 15                     | and/7,11,14  | 719             |

<sup>24</sup> 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**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials                  |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |
| <b>Datum der Suche</b> | 03.09.2018  |
| <b>Zeitsegment</b>     | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials<br>bis Juli 2018 |
| <b>Suchfilter</b>      | Es wurde kein Filter verwendet  |

| # | Suchbegriffe   | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/  | 10.898   |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp. | 28.907   |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)                    | 11.804   |
| 4 | 1 or 2 or 3  | 28.924   |
| 5 | (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219).mp.   | 69       |
| 6 | 4 and 5  | 55       |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Datenbankname   | EMBASE Classic+EMBASE  |
| Suchoberfläche  | Ovid   |
| Datum der Suche | 03.09.2018   |
| Zeitsegment     | 1947 bis 31. August 2018   |
| Suchfilter      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-<br>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [134] |

| # | Suchbegriffe  | Ergebnis  |
|---|---|-----------|
| 1 | exp metastatic breast cancer/ or exp breast carcinoma/<br>or exp breast tumor/ or exp breast cancer/ or exp breast<br>adenocarcinoma/ | 489.512   |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or<br>adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or<br>neoplas*)).mp.                        | 660.181   |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasm/ or exp<br>carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)   | 580.986   |
| 4 | 1 or 2 or 3   | 669.944   |
| 5 | (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY<br>2835219).mp.   | 484       |
| 6 | 4 and 5   | 349       |
| 7 | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.  | 1.587.789 |
| 8 | 6 and 7   | 86        |

Datenbankname Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 03.09.2018

Zeitsegment 1946 bis 31. August 2018

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-  
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [134].  
Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

| # | Suchbegriffe   | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/  | 266.896  |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp. | 441.999  |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)                    | 348.398  |
| 4 | 1 or 2 or 3  | 445.406  |
| 5 | (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219).mp.   | 125      |
| 6 | 4 and 5  | 91       |
| 7 | randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.   | 839.996  |
| 8 | 6 and 7  | 12       |

#### **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**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010  |
| <b>Suchstrategie</b>   | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| <b>Treffer</b>         | 23  |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>               |
| <b>Datum der Suche</b> | 03.09.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition]<br>AND<br>Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 [Intervention] |
| <b>Treffer</b>         | 19  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 03.09.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | (breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219)  |
| <b>Treffer</b>         | 9   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 03.09.2018  |
| <b>Suchstrategie</b>   | breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma[Condition]<br>AND<br>Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 [Intervention]<br>AND<br>All [Recruitment Status] |
| <b>Treffer</b>         | 24  |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>  |
| <b>Datum der Suche</b> | 03.09.2018   |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?Abemaciclib? [Textfelder]<br>ODER<br>?Abemaciclib? [Active substance]<br>ODER<br>?LY2835219? [Textfelder]<br>ODER<br>?LY2835219? [Active substance]<br>ODER<br>?LY-2835219? [Textfelder]<br>ODER<br>?LY-2835219? [Active substance] |
| <b>Treffer</b>         | 7  |

**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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register           | Trefferzahl<br>Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registereinträge<br>Anhang 4-D1 | Eingeschlossene Registereinträge<br>Tabelle 4-6 |
|--------------------|----------------------------|---|---|
| clinicaltrials.gov | 19                         | 18  | 1   |
| EU-CTR             | 9                          | 8   | 1   |
| ICTRP              | 24                         | 23  | 1   |
| PharmNet.Bund      | 7                          | 6   | 1   |
| Summe              | $\Sigma=59$                | $\Sigma=55$                                     | $\Sigma=4$                                      |

| #                         | Studiennummer | Quelle   | Ausschlussgrund     |
|---------------------------|---------------|--|---------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov</b> |               |  |                     |
| (1)                       | NCT01655225   | A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225</a>  | Andere Intervention |
| (2)                       | NCT02057133   | A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133</a>                               | Keine RCT           |
| (3)                       | NCT02102490   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490</a>                         | Keine RCT           |
| (4)                       | NCT02107703   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703</a> | Andere Intervention |

| #    | Studiennummer | Quelle  | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---|----------------------------|
| (5)  | 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. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020</a> | Keine RCT                  |
| (6)  | NCT02441946   | A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946</a>          | Andere Patientenpopulation |
| (7)  | NCT02675231   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231</a>                                    | Andere Patientenpopulation |
| (8)  | NCT02747004   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004</a>                               | Andere Vergleichstherapie  |
| (9)  | NCT02763566   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566</a>   | Anderer Publikationstyp    |
| (10) | NCT02779751   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751</a>   | Keine RCT                  |
| (11) | NCT02784795   | A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795</a>   | Keine RCT                  |
| (12) | NCT02791334   | A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334</a>        | Andere Intervention        |
| (13) | NCT02792725   | Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725</a>                                    | Keine RCT                  |

| #             | Studiennummer  | Quelle   | Ausschlussgrund            |
|---------------|----------------|--|----------------------------|
| (14)          | NCT02831530    | Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (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. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174</a>             | Keine RCT                  |
| (16)          | NCT03130439    | Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (17)          | NCT03155997    | Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (18)          | NCT03425838    | Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838</a>   | Andere Vergleichstherapie  |
| <b>EU-CTR</b> |                |  |                            |
| (19)          | 2013-004728-13 | 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 .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13</a> | Andere Intervention        |
| (20)          | 2013-005548-27 | A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27</a>  | Keine RCT                  |

| #    | Studiennummer  | Quelle   | Ausschlussgrund            |
|------|----------------|--|----------------------------|
| (21) | 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28</a>   | Keine RCT                  |
| (22) | 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75</a> | Andere Patientenpopulation |
| (23) | 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24</a> | Andere Patientenpopulation |
| (24) | 2015-005156-94 | Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 2 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94</a>    | Keine RCT                  |
| (25) | 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18</a>          | Andere Vergleichstherapie  |
| (26) | 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-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26</a> | Andere Patientenpopulation |

| #            | Studiennummer        | Quelle  | Ausschlussgrund            |
|--------------|----------------------|---|----------------------------|
| <b>ICTRP</b> |                      |   |                            |
| (27)         | CTRI/2017/01/007695  | Clinical Study of Abemaciclib in Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695</a>  | Anderer Publikationstyp    |
| (28)         | CTRI/2017/10/010017  | Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (29)         | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829</a> | Andere Patientenpopulation |
| (30)         | EUCTR2015-003400-24  | A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (31)         | EUCTR2015-005156-94  | Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE</a>  | Keine RCT                  |
| (32)         | EUCTR2016-004362-26  | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (33)         | JPRN-JapicCTI-142614 | 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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614</a>   | Andere Intervention        |

| #    | Studiennummer | Quelle  | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---|----------------------------|
| (34) | NCT01655225   | A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225</a>   | Andere Intervention        |
| (35) | NCT02057133   | A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133</a>  | Keine RCT                  |
| (36) | NCT02102490   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490</a>                                    | Keine RCT                  |
| (37) | NCT02107703   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703</a>            | Andere Intervention        |
| (38) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020</a> | Keine RCT                  |
| (39) | NCT02441946   | A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946</a>          | Andere Patientenpopulation |
| (40) | NCT02675231   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231</a>                                    | Andere Patientenpopulation |
| (41) | NCT02747004   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004</a>                               | Andere Vergleichstherapie  |

| #    | Studiennummer | Quelle  | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---|----------------------------|
| (42) | NCT02763566   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566</a>   | Anderer Publikationstyp    |
| (43) | NCT02779751   | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751</a>   | Keine RCT                  |
| (44) | NCT02784795   | A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795</a>   | Keine RCT                  |
| (45) | NCT02791334   | A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334</a>  | Andere Intervention        |
| (46) | NCT02792725   | Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725</a>  | Keine RCT                  |
| (47) | NCT02831530   | Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (48) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174</a> | Keine RCT                  |
| (49) | NCT03130439   | Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439</a>   | Andere Patientenpopulation |



| #                    | Studiennummer  | Quelle   | Ausschlussgrund            |
|----------------------|----------------|--|----------------------------|
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |  |                            |
| (50)                 | 2012-003614-14 | Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (51)                 | 2013-004662-33 | 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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>   | Andere Patientenpopulation |
| (52)                 | 2014-004832-20 | A Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib (LY2835219) versus Docetaxel in Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>  | Andere Patientenpopulation |
| (53)                 | 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 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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation |
| (54)                 | 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. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>   | Andere Vergleichstherapie  |
| (55)                 | 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, Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Receptor 2-Negative, Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>   | Andere Patientenpopulation |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-3

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben<br><br>Nullhypothese: Gleichheit der Behandlungsarme Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bzw. Placebo+Anastrozol/Letrozol bezüglich der Überlebensfunktionen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Zeit. |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1  |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <u>Änderung vom 13.11.2015:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Anzahl benötigter Ereignisse für die erste Interimanalyse (ca. 189) und zweite Interimanalyse (ca. 230) zum progressionsfreien Überleben.</li> <li>• Änderung der Grenze des stratifizierten HR zum (vom Prüfarzt bewerteten) progressionsfreien Überleben: 0,56 zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse oder 0,6 zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse.</li> <li>• Reduktion der Anzahl benötigter Ereignisse für die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens (von ursprünglich 312 auf 270 Ereignisse).</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p><u>Änderung vom 16.12.2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur eine Interimanalyse statt zwei bei 189 Ereignissen im progressionsfreien Überleben mit Schranke des HR von 0,56.</li> <li>• Vorgezogene finale Analyse nach 240 (statt 270) Ereignissen im progressionsfreien Überleben.</li> </ul> <p><u>Änderung vom 31.03.2017:</u></p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens nach ursprünglich 236 Ereignissen wurde ersetzt durch zwei Analysen nach 189 bzw. 252 Ereignissen.</p>  |
| 4                 | Probanden / Patienten                              |  |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung sollte möglichst eine Biopsie erwogen werden, um den Hormonrezeptor- und HER2 Status erneut zu bewerten, wenn klinisch indiziert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um das Kriterium einer Hormonrezeptor-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (ER und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie)</li> <li>• Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf der Brustkrebs keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein.</li> </ul> </li> <li>2. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit kurativer Intention.</li> <li>3. Postmenopausaler Status definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige bilaterale Oophorektomie</li> <li>• Alter ≥60 Jahre</li> <li>• Alter &lt;60 Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe, bedingt durch Tamoxifen, Toremifen, Ovarialsuppression oder Chemotherapie) für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol muss im postmenopausalen Bereich liegen.</li> </ul> </li> <li>4. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v. 1.1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare Erkrankung</li> <li>• Nichtmessbare Erkrankung, die nur die</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente</p> <p>5. ECOG-PS ≤1</p> <p>6. Angemessene Organfunktion definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hämatologisch: absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> und Hämoglobin <math>\geq 8</math> g/dL</li> <li>• hepatisch: Bilirubin <math>\leq 1,5 \times ULN</math>, ALT und AST <math>\leq 3 \times ULN</math> (<math>\leq 5 \times ULN</math> bei Lebermetastasen)</li> <li>• renal: Serum-Kreatinin <math>\leq 1,5 \times ULN</math></li> </ul> <p>7. Unterbrechung vorheriger lokaler Strahlungstherapien von mindestens zwei Wochen vor Randomisierung zur Erholung von akuten Wirkungen der Therapie (bis toxische Wirkung das Ausgangslevel oder höchstens Grad 1 erreicht) ausgenommen verbleibende Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p> <p>8. Weiblich und <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>9. Fähigkeit Kapseln zu schlucken</p> <p>10. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten</p> <p>11. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>12. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist nicht bloß durch die Anwesenheit von viszeralen Metastasen gekennzeichnet, sondern beinhaltet auch schwere Organfunktionsstörungen, festgestellt durch Symptome und Anzeichen, Laborergebnisse und rasches Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>13. Inflammatorisches Mammakarzinom</p> <p>14. Klinischer Nachweis oder medizinische Vorgeschichte von Metastasen des Zentralnervensystems. Ein Screening war für die Aufnahme in die Studie nicht erforderlich.</p> <p>15. Aktuelle oder frühere endokrine Therapie zur Behandlung eines lokoregionär wiederkehrenden oder metastasierten Brustkrebs. Hinweis: Eine Patientin kann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie zuvor eine (neo-) adjuvante endokrine Therapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Antiöstrogene und Aromatasehemmer) für eine</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>lokale Erkrankung erhalten hat. Zudem werden Patientinnen eingeschlossen, die seit weniger als zwei Wochen Aromatasehemmer in diesem Krankheitsstadium erhalten haben, wenn sie sofort mit dem Screening beginnen und zustimmen, die Aromatasehemmer -Therapie bis zum Behandlungsbeginn der Studie auszusetzen.</p> <p>16. Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Zeitraum von <math>\leq 12</math> Monate nach Beendigung der Behandlung.</p> <p>17. Aktuelle oder frühere Chemotherapie zur Behandlung eines lokoregionär wiederkehrenden oder metastasierten Brustkrebs. Hinweis: Eine Patientin kann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie zuvor eine (neo-)adjuvante Chemotherapie für eine lokale Erkrankung erhalten hat.</p> <p>18. Frühere Behandlung mit Everolimus</p> <p>19. Vorangegangene Behandlung mit einem CDK4- und CDK6-Inhibitor (oder Teilnahme an einer Studie mit CDK4/6-Inhibitoren, in der die Behandlungszuteilung noch verblindet ist.)</p> <p>20. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den Receptor activator of nuclear factor kappa-B Liganden (RANK-L) richten (wie bspw. Denosumab) <math>&lt; 7</math> Tage vor Randomisierung.</p> <p>21. Gegenwärtige Einnahme eines Studienmedikaments oder Teilnahme an anderer medizinischer Untersuchung, die wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie kompatibel ist. Wenn ein Patient aktuell in einer klinischen Studie mit einem nicht zugelassenen Produkt ist, dann ist das Einverständnis eines für die klinische Forschung zuständigen Arztes von Lilly notwendig, um die Eignung festzustellen.</p> <p>22. Vorangegangene Behandlung mit einem Wirkstoff, der noch keinerlei Zulassung hat, innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung für nichtmyelosuppressive Wirkstoffe bzw. 21 Tage für myelosuppressive Wirkstoffe.</p> <p>23. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung damit die postoperative Heilung der Operationswunde stattfinden kann.</p> <p>24. Impfung gegen Gelbfieber innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>25. Ernsthafte vorbestehende medizinische Erkrankung, nach Einschätzung des Prüfarztes (z. B. große chirurgische Resektion den Magen</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p>oder den Dünndarm betreffend, bestehender Morbus Chron oder Colitis ulcerosa)</p> <p>26. Persönliche Vorgeschichte einer der folgenden Zustände innerhalb der letzten 12 Monate: Ohnmachtsanfall kardiovaskulären Ursprungs, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder plötzlicher Herzstillstand.</p> <p>27. Vorgeschichte jeglicher anderer Krebserkrankung (ausgenommen Nichtmelanom-Hautkrebs und Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses), sofern nicht in kompletter Remission ohne Therapie innerhalb der letzten drei Jahre befindlich.</p> <p>28. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation</p> <p>29. Aktive bakterielle Infektion, Pilzinfektion oder detektierbare virale Infektion (z. B. HIV oder Hepatitis). Ein Screening ist für den Studieneinschluss nicht notwendig.</p>  |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Die Studie wurde von 169 Prüfarzten an 158 Studienzentren (22 Länder) durchgeführt.   |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.   | <p>Patientinnen im Studienarm Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol erhielten von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus 150 mg Abemaciclib alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie entweder 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol einmal täglich.</p> <p>Im Studienarm Placebo+Anastrozol/Letrozol erhielten die Patientinnen von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus Placebo alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie entweder 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol einmal täglich.</p>   |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |   |
| <b>6a</b>         | 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><u>Primäres Zielkriterium:</u><br/>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber einer Therapie mit Placebo mit einem Aromatasehemmer in Bezug auf progressionsfreies Überleben bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die vorher keine systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u><br/>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber einer Therapie mit Placebo mit einem Aromatasehemmer im Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Überlebensrate nach 1, 2, und 3 Jahren</li> <li>• Objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + anhaltender stabiler Krankheitsstatus)</li> <li>• Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen+ anhaltender stabiler Krankheitsstatus für mindestens 6 Monate)</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D)</li> <li>• Pharmakokinetik von Abemaciclib, seiner Metaboliten und der Behandlung mit Aromatasehemmer</li> </ul> <p><u>Exploratives Zielkriterium:</u><br/>Untersuchung der Veränderung der Tumorgroße</p>  |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Nicht berichtet   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Es war geplant 450 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in der Studie zu randomisieren.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für Interimanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überlebens aufzunehmen. Es war 1 Interimanalyse und 1 finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant. Die Interimanalyse war durchzuführen, wenn ungefähr 189 Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren. Die Durchführung der finalen Analyse war nach 240 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 0,67 führt diese Stichprobengröße zu einer statistischen Power von mehr als 80%, um die Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber dem Behandlungsarms Placebo in Kombination mit einem Aromatasehemmer zu zeigen.</p> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><u>Sicherheits-Interimanalysen</u></p> <p>Während der Studie wurden alle drei Monate Sicherheits- Interimanalysen durchgeführt. Die erste Sicherheits-Interimanalyse wurde einen Monat nachdem der neunzigste Patient in die Studie</p>  |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>aufgenommen wurde durchgeführt. Die Sicherheits-Interimanalysen wurden durchgeführt, um das Sicherheitsprofil der Kombination Abemaciclib mit Aromatasehemmer zu bewerten.</p> <p><u>Wirksamkeits-Interimanalysen</u></p> <p>Eine Wirksamkeits-Interimanalyse zum progressionsfreien Überleben und drei Interimanalysen zum Gesamtüberleben waren geplant, welche vom DMC durchgeführt wurden. Das DMC sollte die Entblindung vorschlagen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse des Prüfarzt bewerteten progressionsfreien Überlebens war signifikant zum einseitigen Signifikanzniveau 0,00025, mit stratifiziertem HR&lt;0,56 für progressionsfreies Überleben</li> <li>• Ein unabhängiger Review bestätigt die durch den Prüfarzt bewertete Analyse des progressionsfreien Überlebens</li> </ul> |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. Die Studienzentren waren aufgefordert, die spezifizierten Aromatasehemmer zum Zeitpunkt der Randomisierung einzugeben.   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p><u>Stratifizierte Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)</li> <li>• Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorgegangene endokrine Therapie)</li> </ul>   |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>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 Patienten zu gewährleisten.   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>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.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| <b>11</b>         | Verblindung   |   |
| <b>11a</b>        | 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<br>b) Ja<br>c) Ja   |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung.   |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |   |
| <b>12a</b>        | 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.<br>Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse-Set, welches alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Aromatasehemmer erhalten haben.<br>Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patienten, die ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben.<br>Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben.<br>Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf 95%-Level gegeben, falls nicht anders angegeben.    |
| <b>12b</b>        | 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"> <li>• Alle stratifizierten Baselinefaktoren</li> <li>• NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol)</li> <li>• Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv)</li> <li>• Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)</li> <li>• Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere)</li> <li>• Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)</li> <li>• ECOG-PS zu Baseline (0 vs.1)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|---|--|--|
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>   | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  |  |
| <b>13a</b>  | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>Abemaciclib+Aromatasehemmer:</u><br>a) 328<br>b) 326<br>c) 328<br><u>Placebo+Aromatasehemmer:</u><br>a) 165<br>b) 162<br>c) 165   |
| <b>13b</b>  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Siehe Flow-Chart.  |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | <u>Zeitraum der Studienaufnahme</u><br>18.11.2014 (erste Patientin behandelt)<br>11.11.2015 (letzte Patientin behandelt)<br><u>Nachbeobachtung:</u><br>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. |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Studie laufend.  |
| <p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ER: Östrogenrezeptoren; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; NSAI: nicht-steroidaler Aromatasehemmer; L: Liter; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT: Randomisiert und behandelt; ULN: Upper Limit of Normal; Vs.: Versus; z. B.: Zum Beispiel</p> |  |  |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

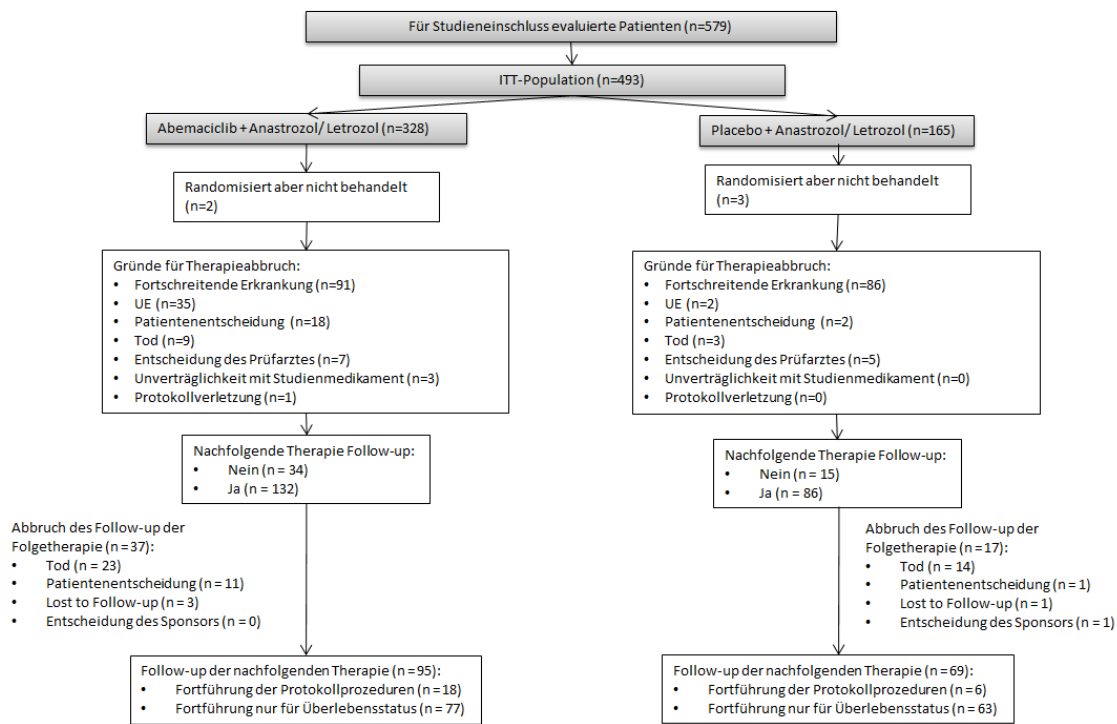


Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie MONARCH-3

**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 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-3

**Studie: MONARCH-3**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle  | Kürzel                            |
|--|-----------------------------------|
| 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 | I3Y-MC-JPBM 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****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 zum Ende der nächsten Therapielinie****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:

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie / Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen 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 (ECOG-PS)****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 (UE gesamt, SUE, UE von CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Behandlungsabbruch aufgrund von UE)****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.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und



es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

---

---

---

**Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse und signifikant interagierende Subgruppen****Inhaltsverzeichnis**

|  | Seite      |
|--|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis Kaplan-Meier-Kurven .....</b>             | <b>243</b> |
| <b>Anhang 4-G1: Symptomatik – RCT .....</b>                        | <b>244</b> |
| <b>Anhang 4-G2: Gesundheitszustand – RCT .....</b>                 | <b>250</b> |
| <b>Anhang 4-G3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....</b> | <b>252</b> |
| <b>Anhang 4-G4: Unerwünschte Ereignisse – RCT .....</b>            | <b>257</b> |
| <b>Anhang 4-G5: Signifikant interagierende Subgruppen .....</b>    | <b>260</b> |

**Abbildungsverzeichnis Kaplan-Meier-Kurven**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-9: Appetitlosigkeit .....  | 244          |
| Abbildung 4-10: Diarrhö .....  | 244          |
| Abbildung 4-11: Dyspnoe .....  | 245          |
| Abbildung 4-12: Fatigue .....  | 245          |
| Abbildung 4-13: Finanzielle Schwierigkeiten .....  | 246          |
| Abbildung 4-14: Obstipation .....  | 246          |
| Abbildung 4-15: Schlaflosigkeit .....  | 247          |
| Abbildung 4-16: Schmerz .....  | 247          |
| Abbildung 4-17: Übelkeit und Erbrechen .....   | 248          |
| Abbildung 4-18: Belastung durch Haarausfall .....  | 248          |
| Abbildung 4-19: Nebenwirkungen der systemischen Therapie .....   | 249          |
| Abbildung 4-20: Symptome im Armbereich .....   | 249          |
| Abbildung 4-21: Symptome im Brustbereich .....   | 250          |
| Abbildung 4-22: ECOG-PS .....  | 250          |
| Abbildung 4-23: EQ 5D VAS (7 Punkte) .....   | 251          |
| Abbildung 4-24: EQ 5D VAS (10 Punkte) .....  | 251          |
| Abbildung 4-25: Globaler Gesundheitsstatus .....   | 252          |
| Abbildung 4-26: Emotionale Funktion .....  | 252          |
| Abbildung 4-27: Kognitive Funktion .....   | 253          |
| Abbildung 4-28: Körperliche Funktion .....   | 253          |
| Abbildung 4-29: Rollenfunktion .....   | 254          |
| Abbildung 4-30: Soziale Funktion .....   | 254          |
| Abbildung 4-31: Freude an Sex .....  | 255          |
| Abbildung 4-32: Körperbild .....   | 255          |
| Abbildung 4-33: Sexuelle Aktivität .....   | 256          |
| Abbildung 4-34: Zukunftsperspektive .....  | 256          |
| Abbildung 4-35: Unerwünschte Ereignisse .....  | 257          |
| Abbildung 4-36: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse .....   | 257          |
| Abbildung 4-37: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ .....  | 258          |
| Abbildung 4-38: Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse .....                              | 258          |
| Abbildung 4-39: Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse ..... | 259          |

**Anhang 4-G1: Symptomatik – RCT**

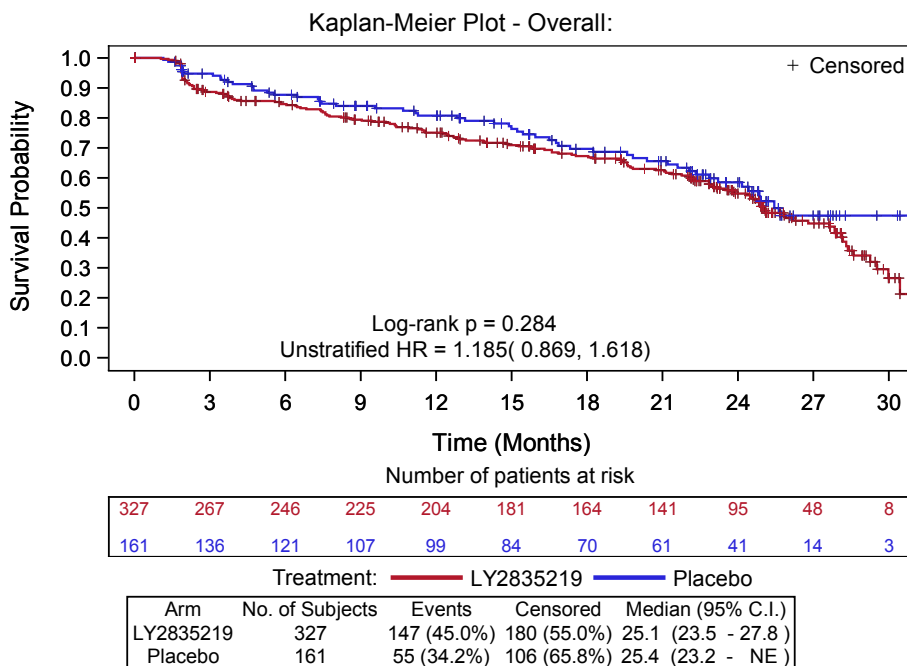


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation)

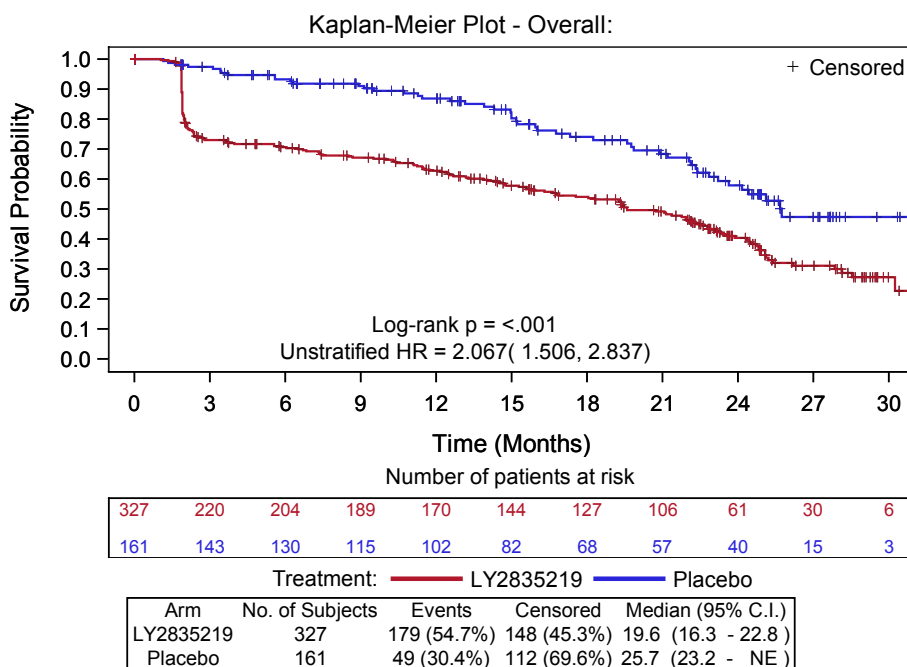


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Gesamtpopulation)

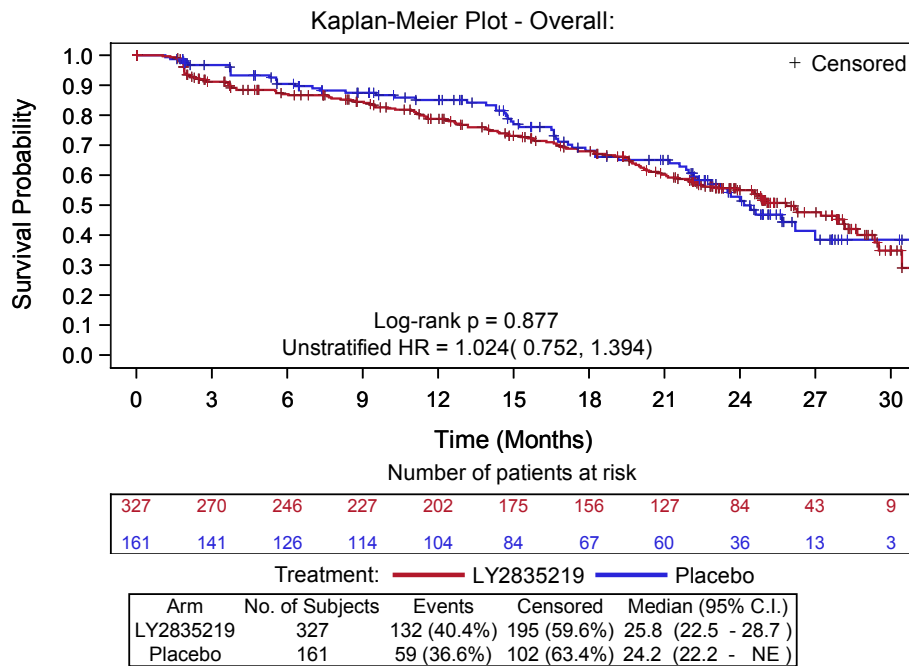


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (Gesamtpopulation)

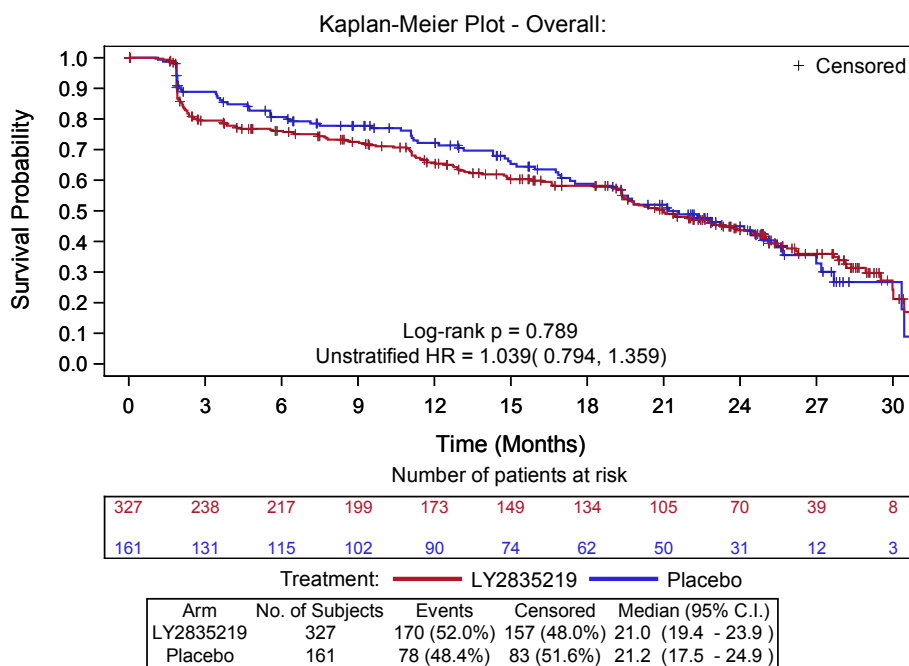


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Gesamtpopulation)

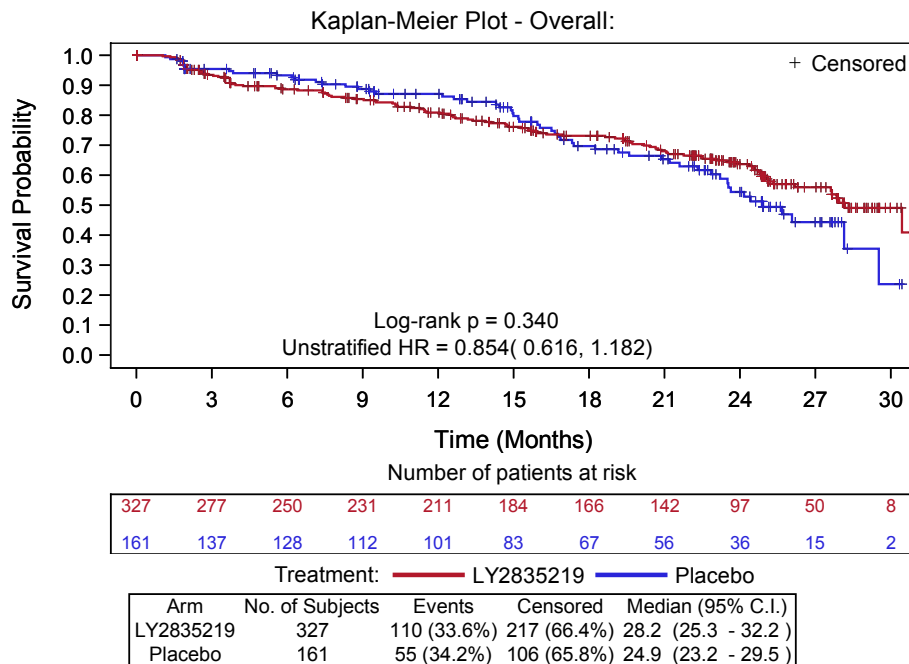


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Gesamtpopulation)

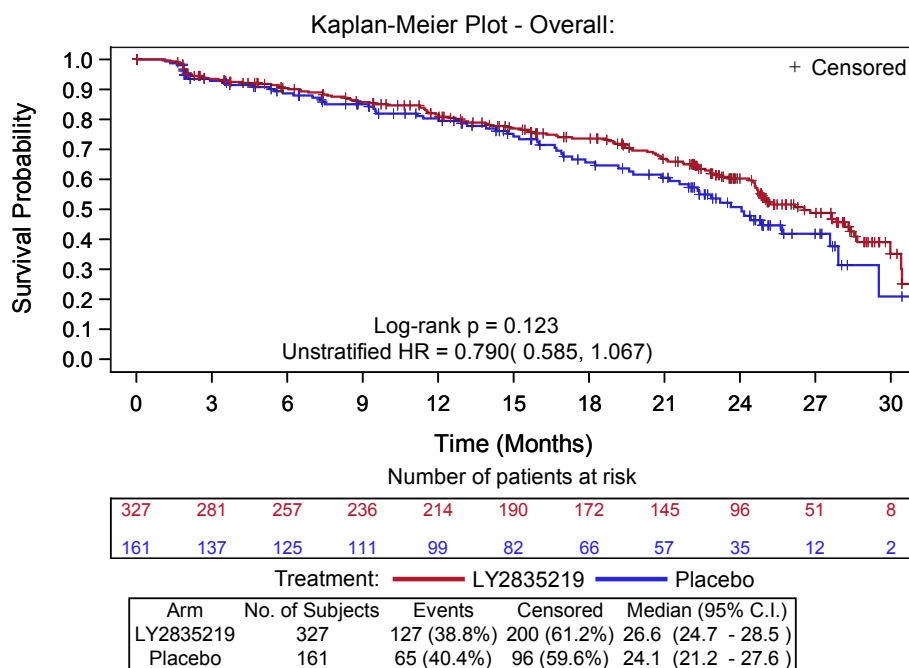


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Gesamtpopulation)

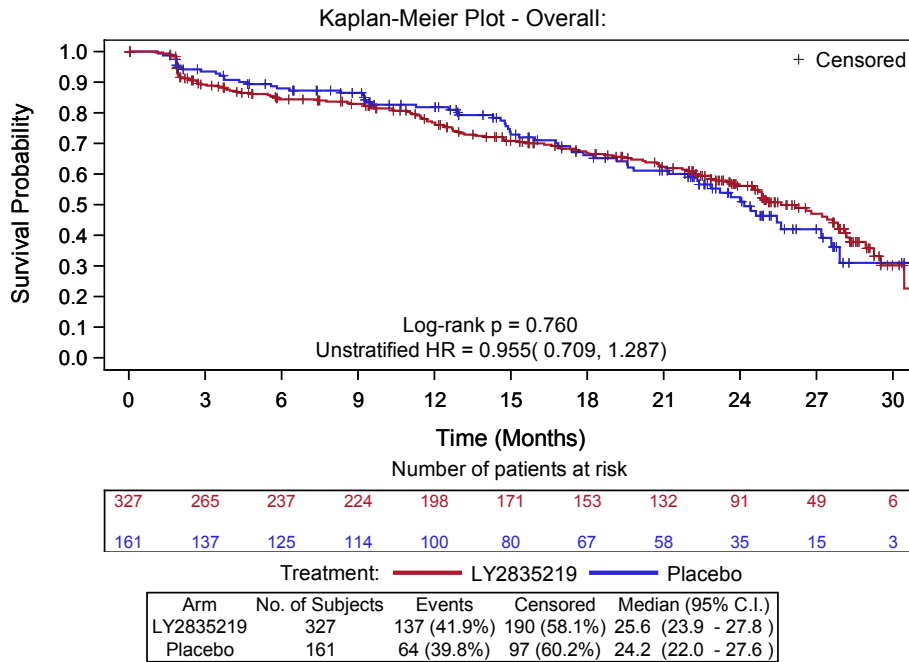


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation)

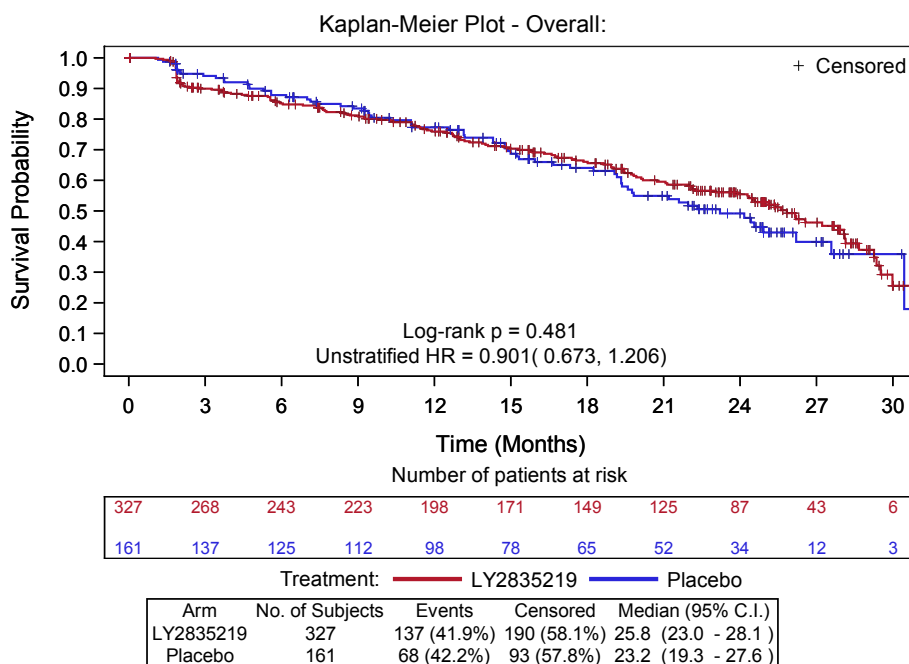


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (Gesamtpopulation)



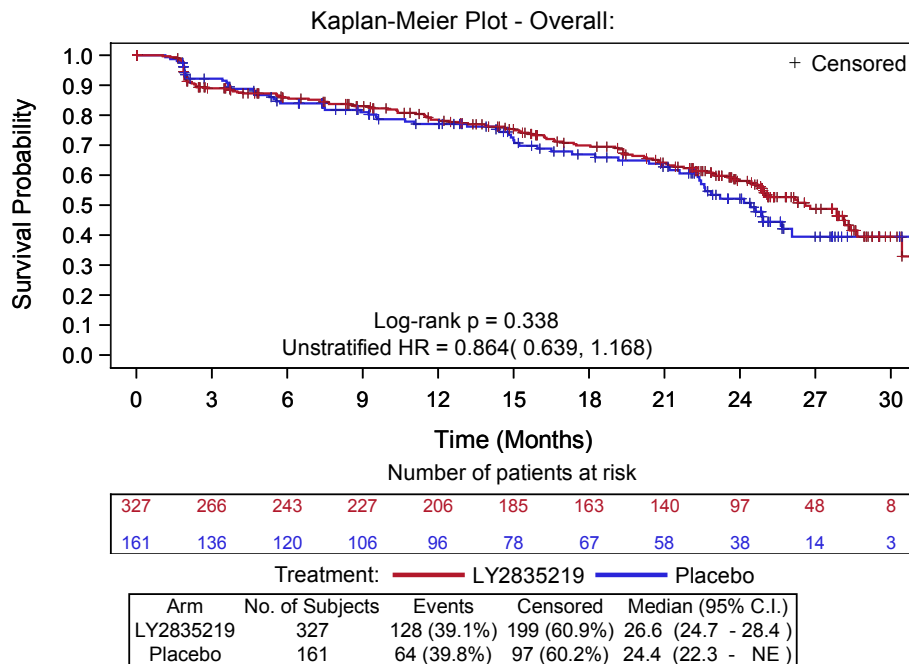


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation)

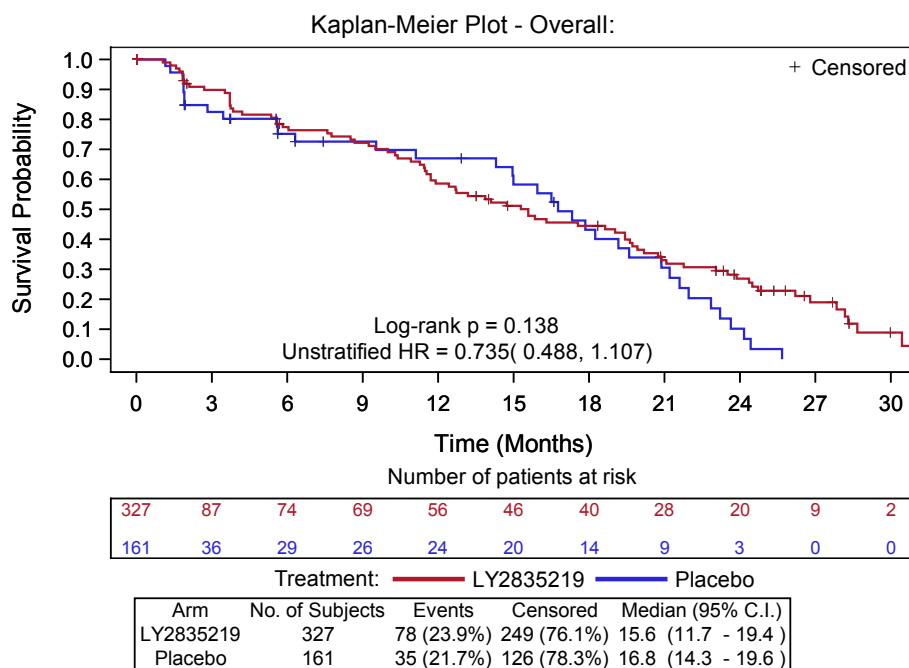


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Gesamtpopulation)

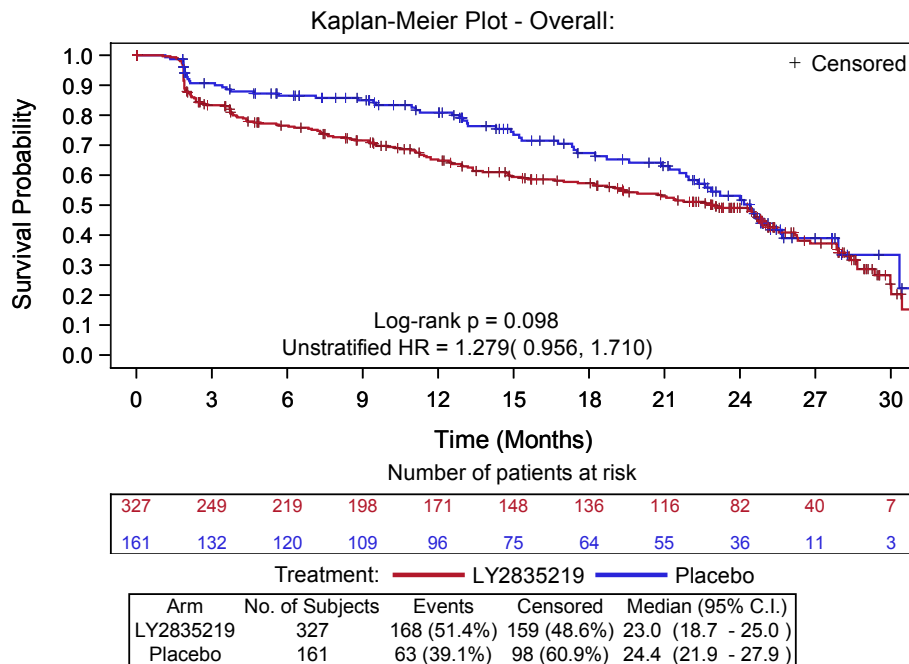


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Gesamtpopulation)

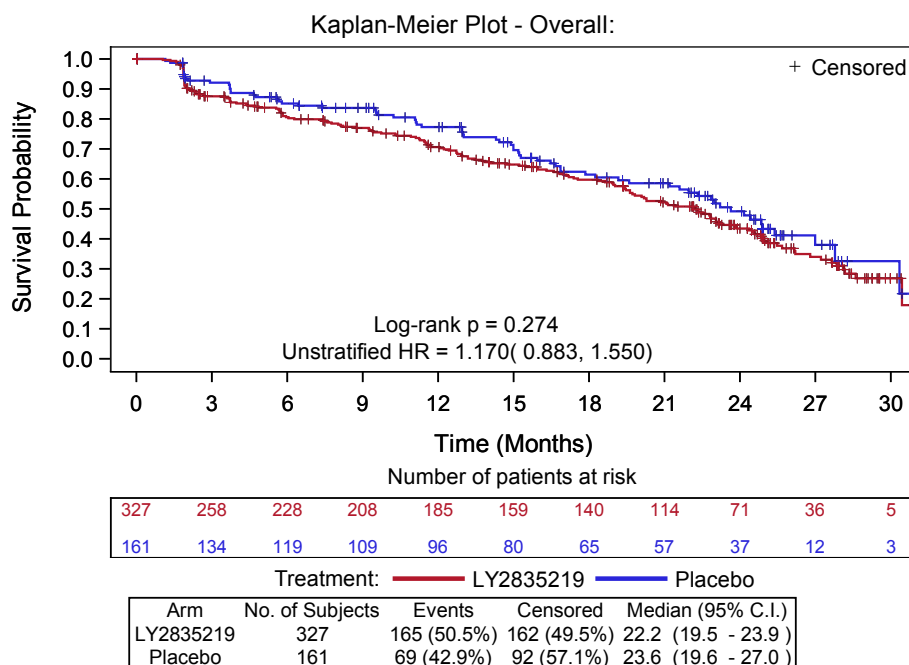


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (Gesamtpopulation)

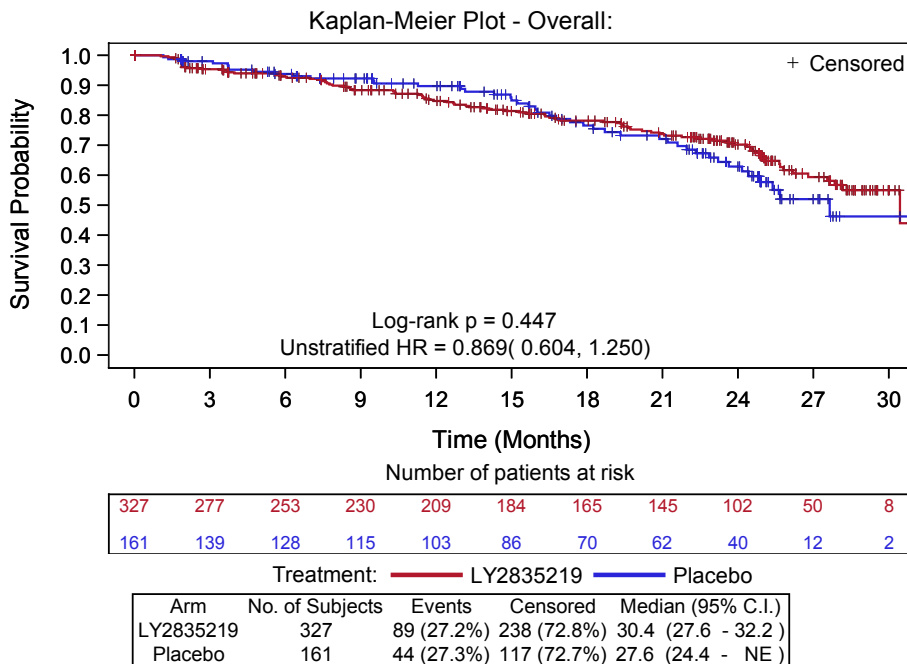


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (Gesamtpopulation)

#### Anhang 4-G2: Gesundheitszustand – RCT

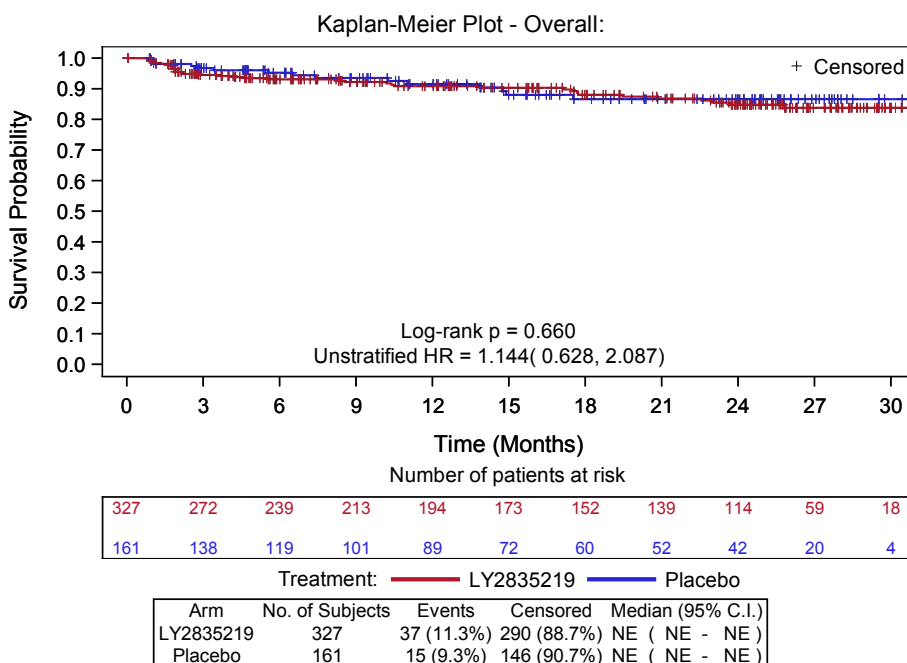


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für ECOG-PS (Gesamtpopulation)

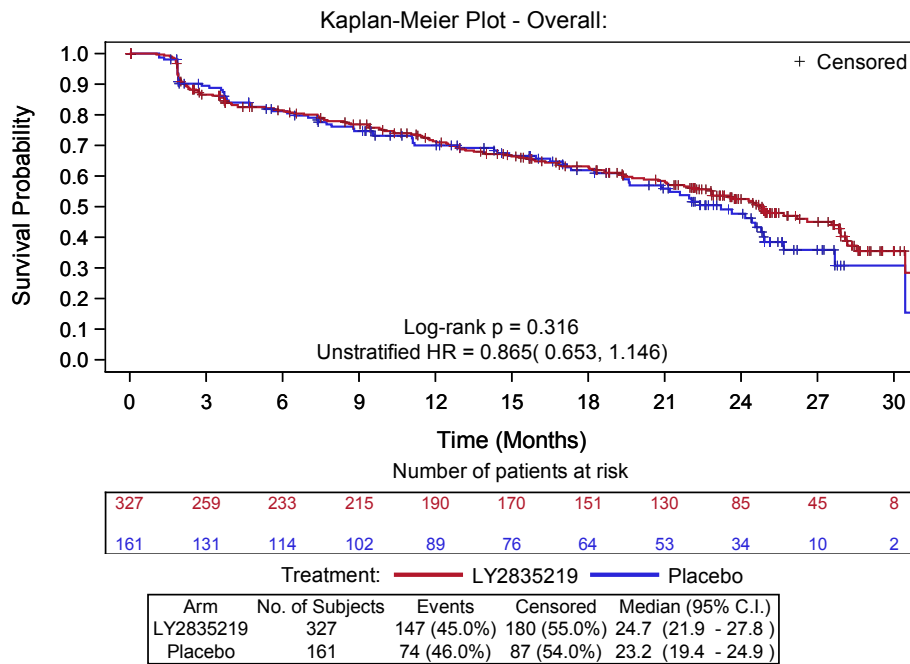


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (7 Punkte) (Gesamtpopulation)

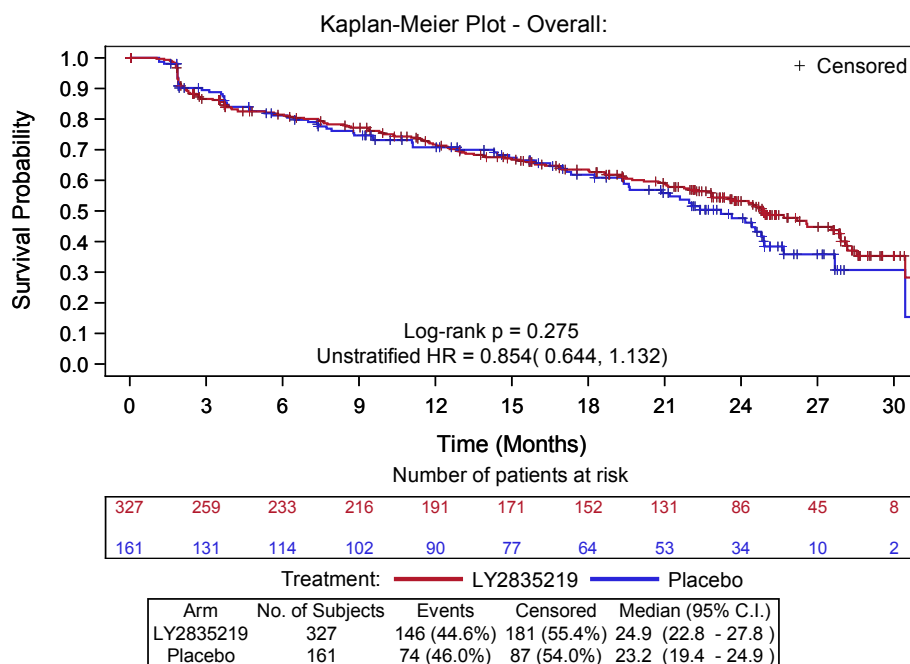


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (10 Punkte) (Gesamtpopulation)

**Anhang 4-G3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**

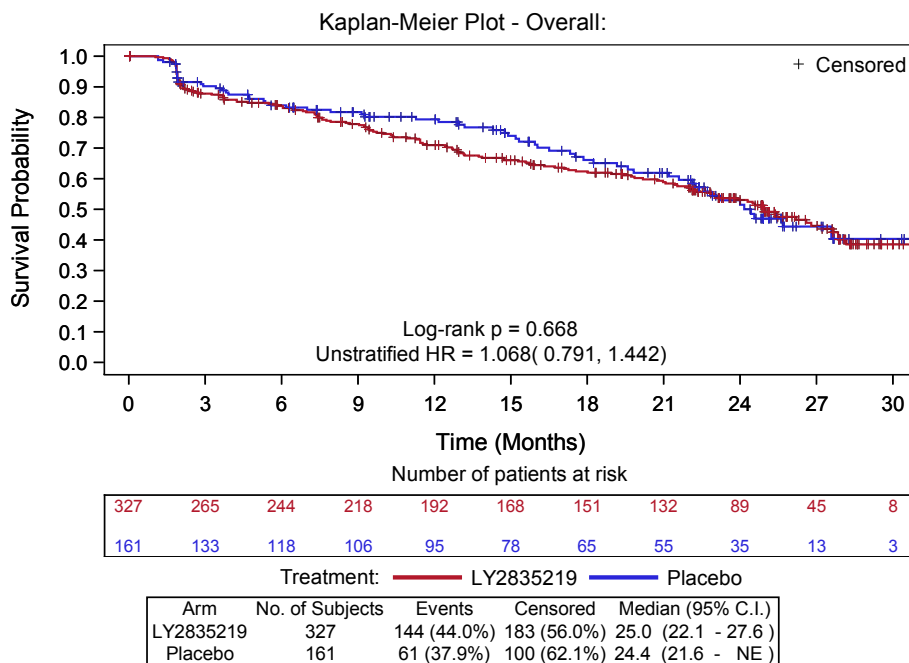


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (Gesamtpopulation)

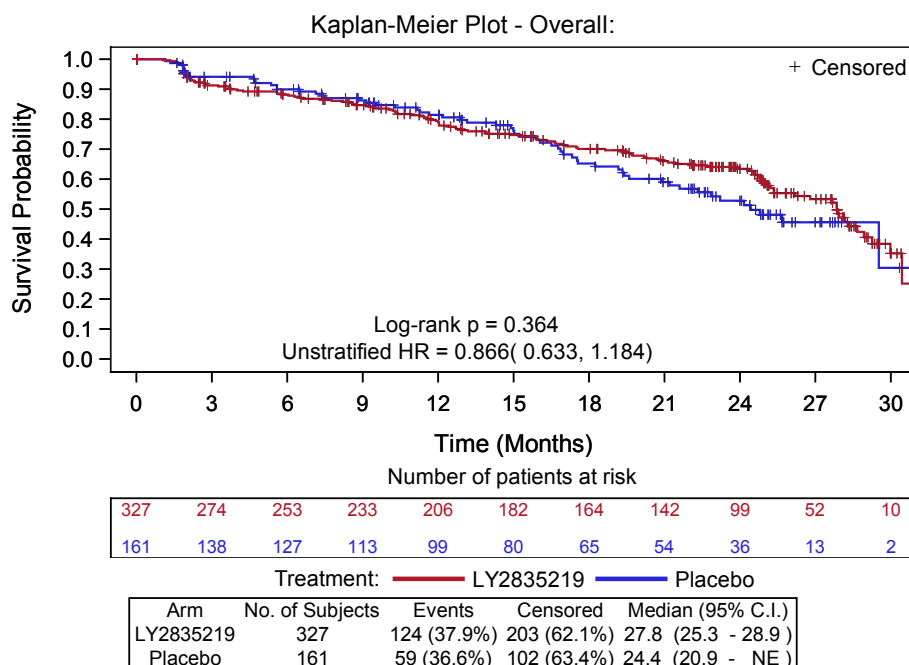


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (Gesamtpopulation)

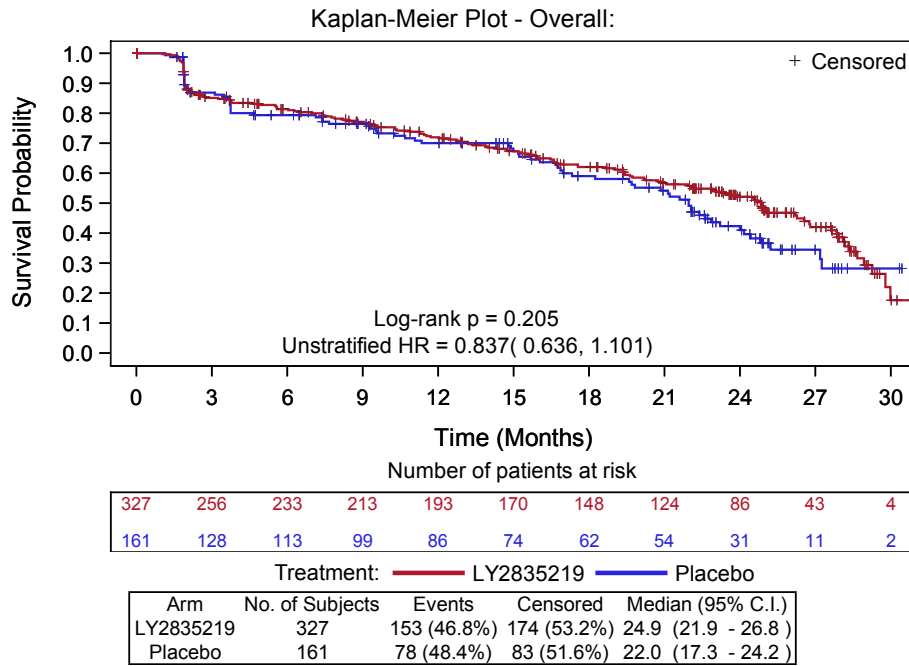


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Gesamtpopulation)

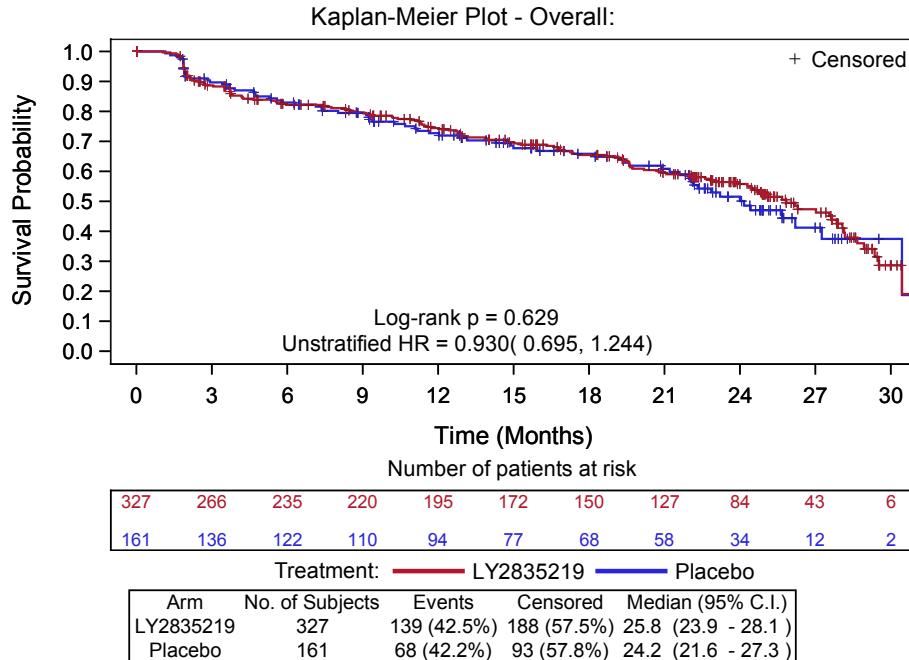


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (Gesamtpopulation)

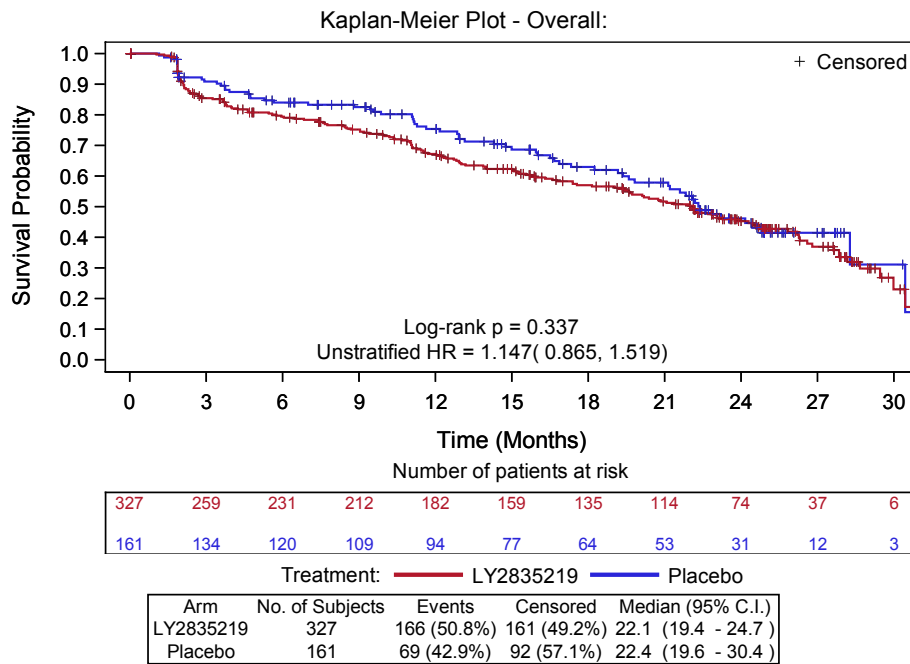


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (Gesamtpopulation)

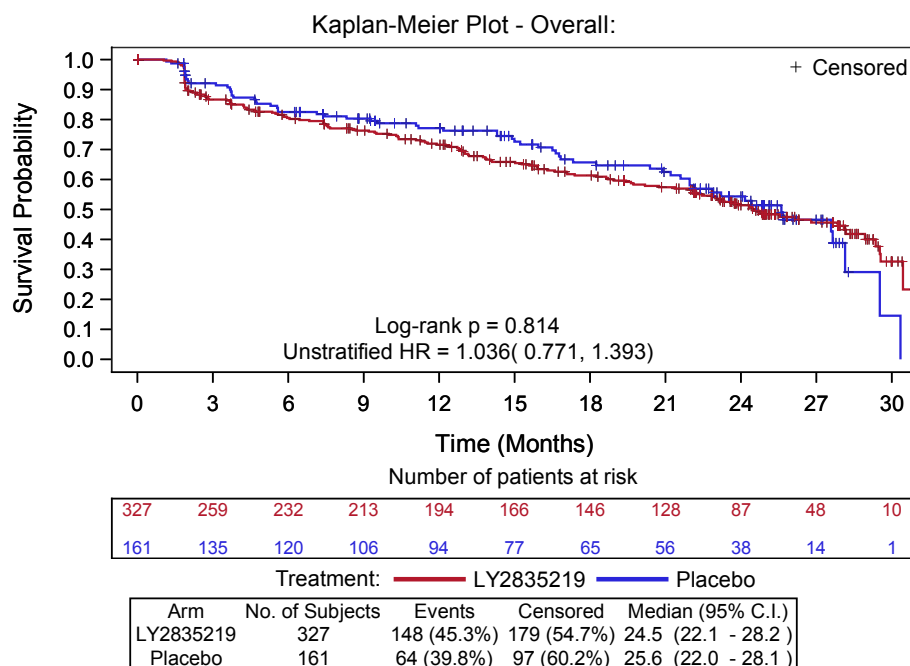


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (Gesamtpopulation)

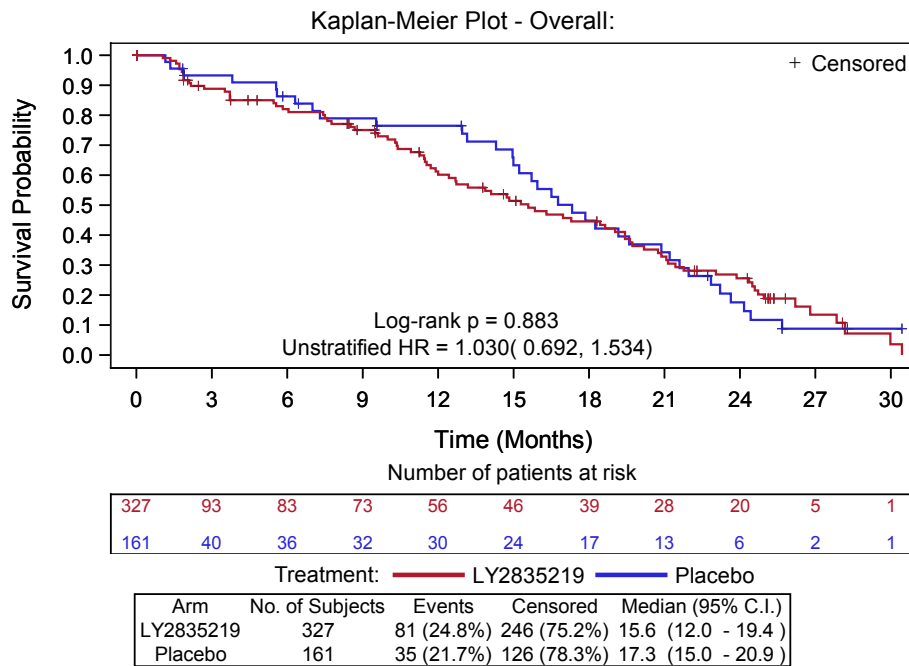


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (Gesamtpopulation)

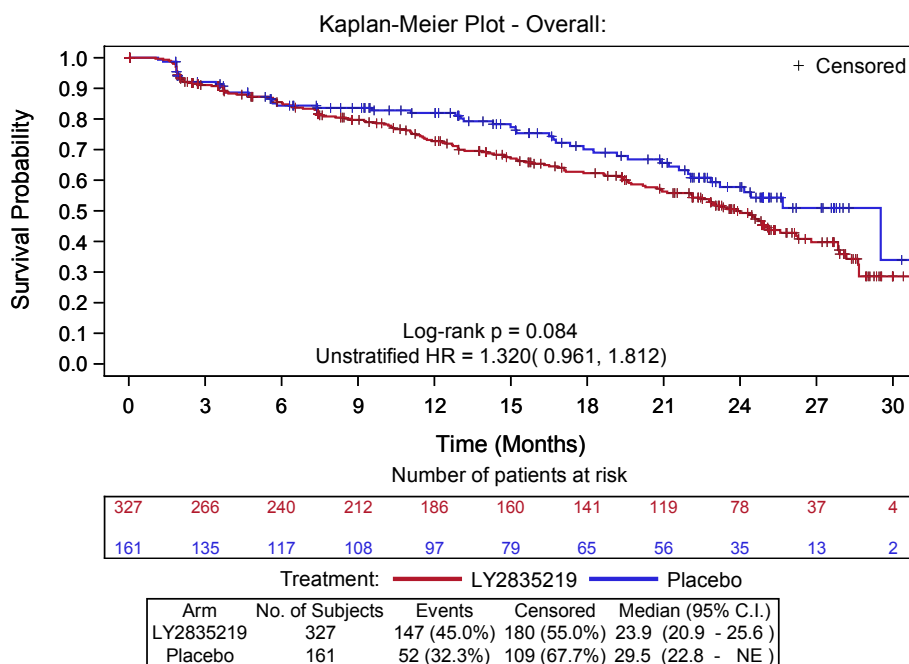


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Gesamtpopulation)



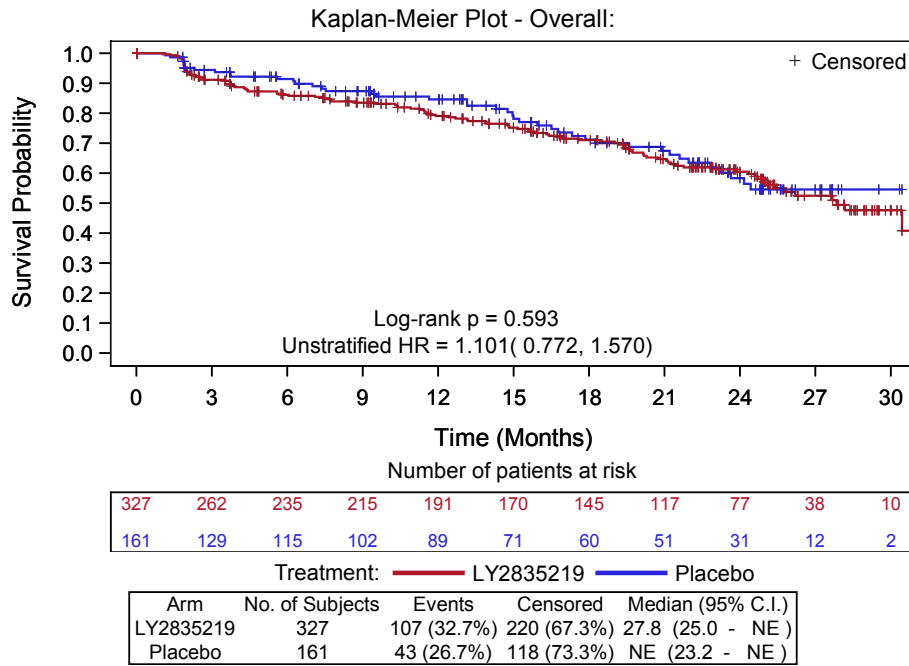


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Gesamtpopulation)

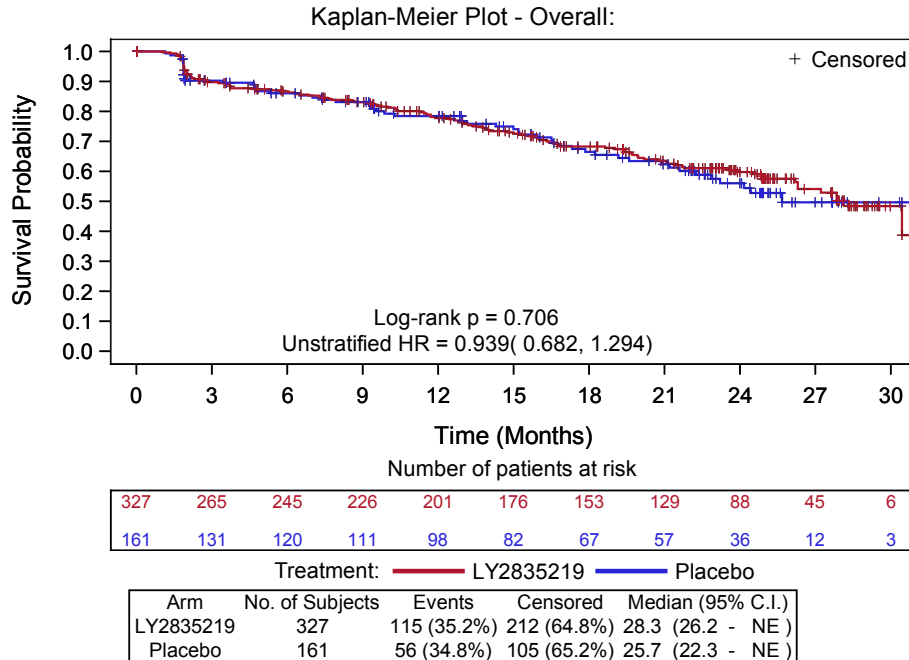


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Gesamtpopulation)

**Anhang 4-G4: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

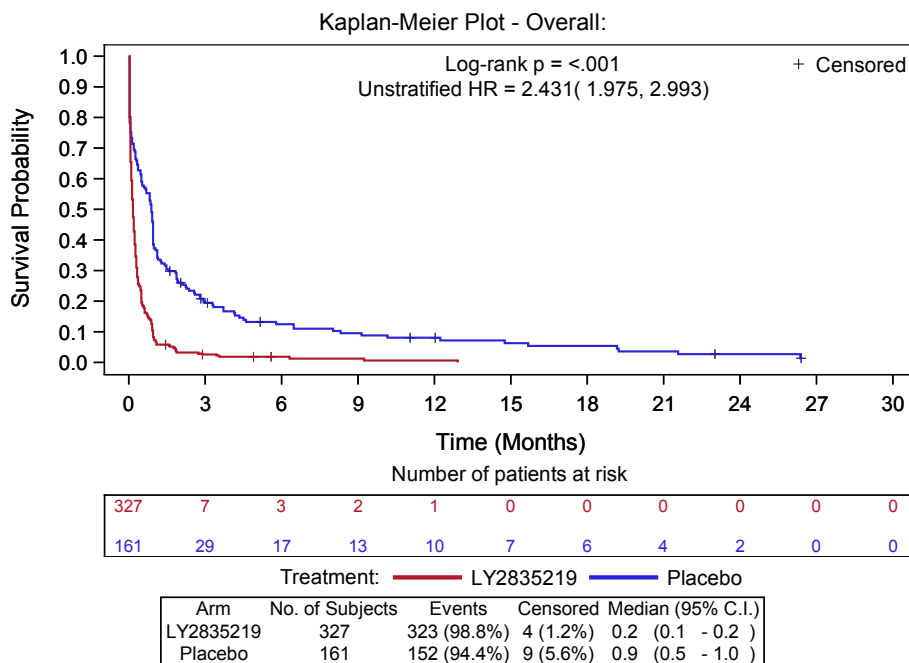


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

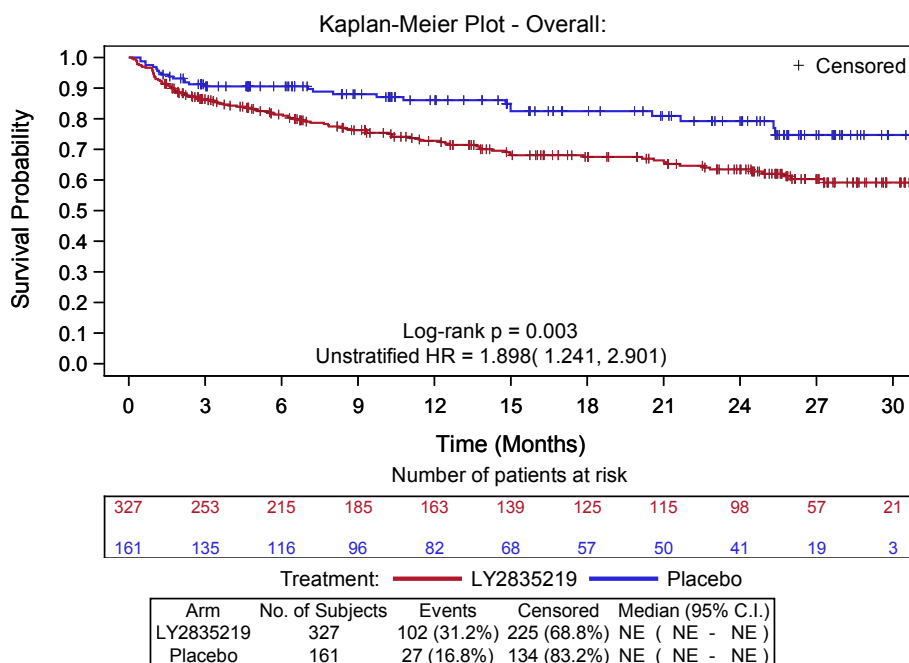


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

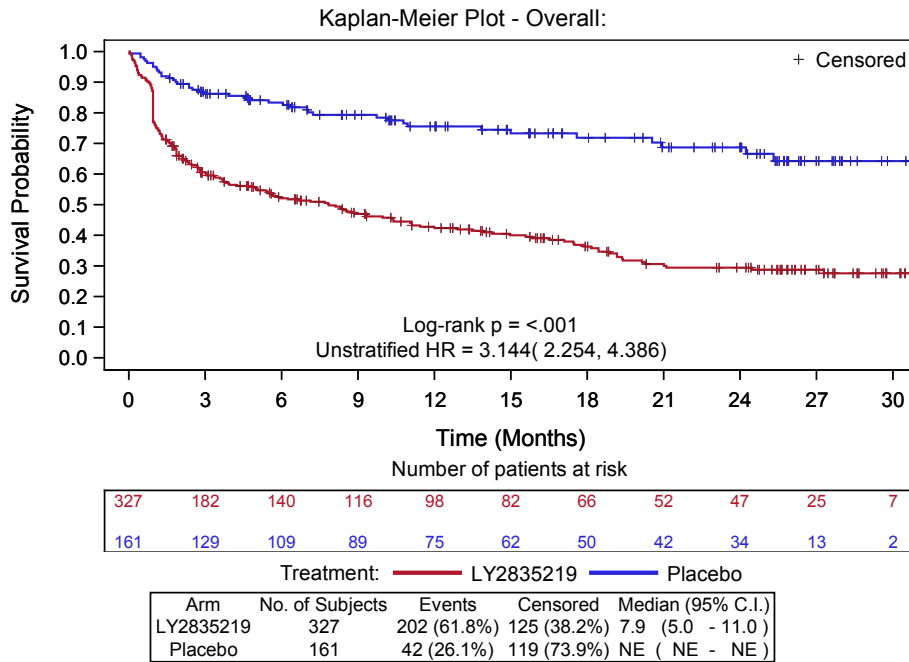


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Gesamtpopulation)

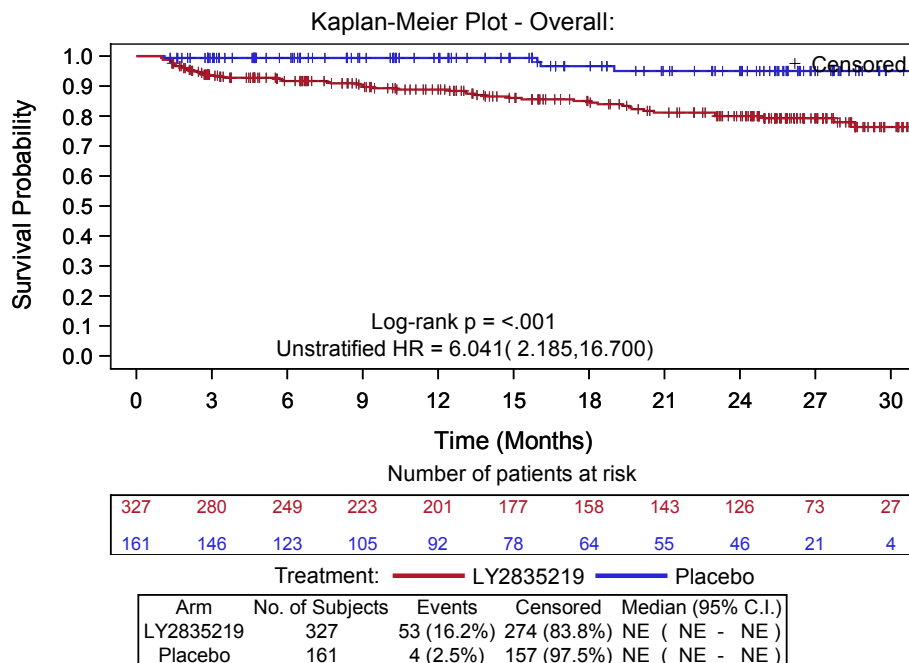


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation)

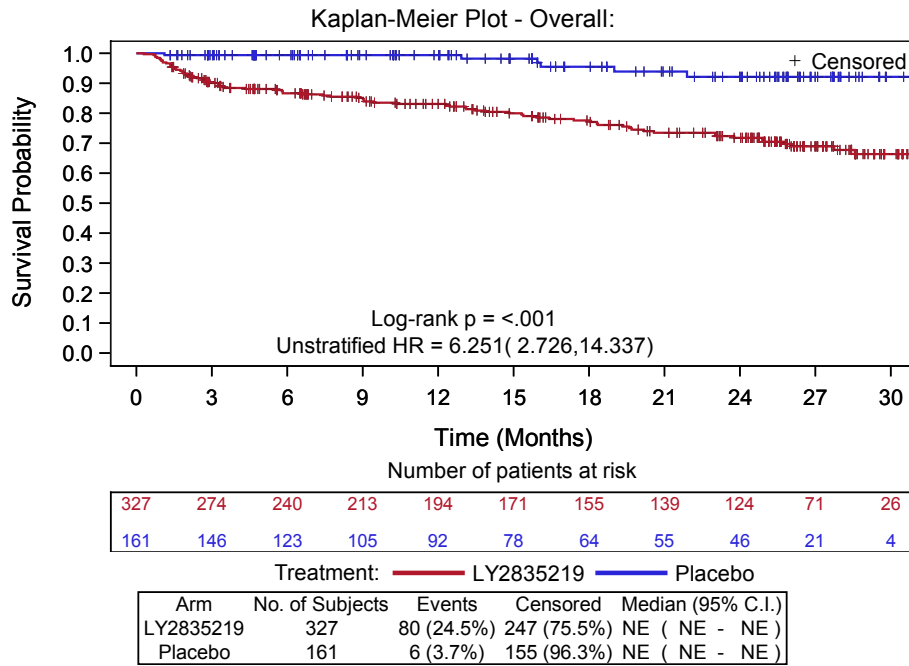
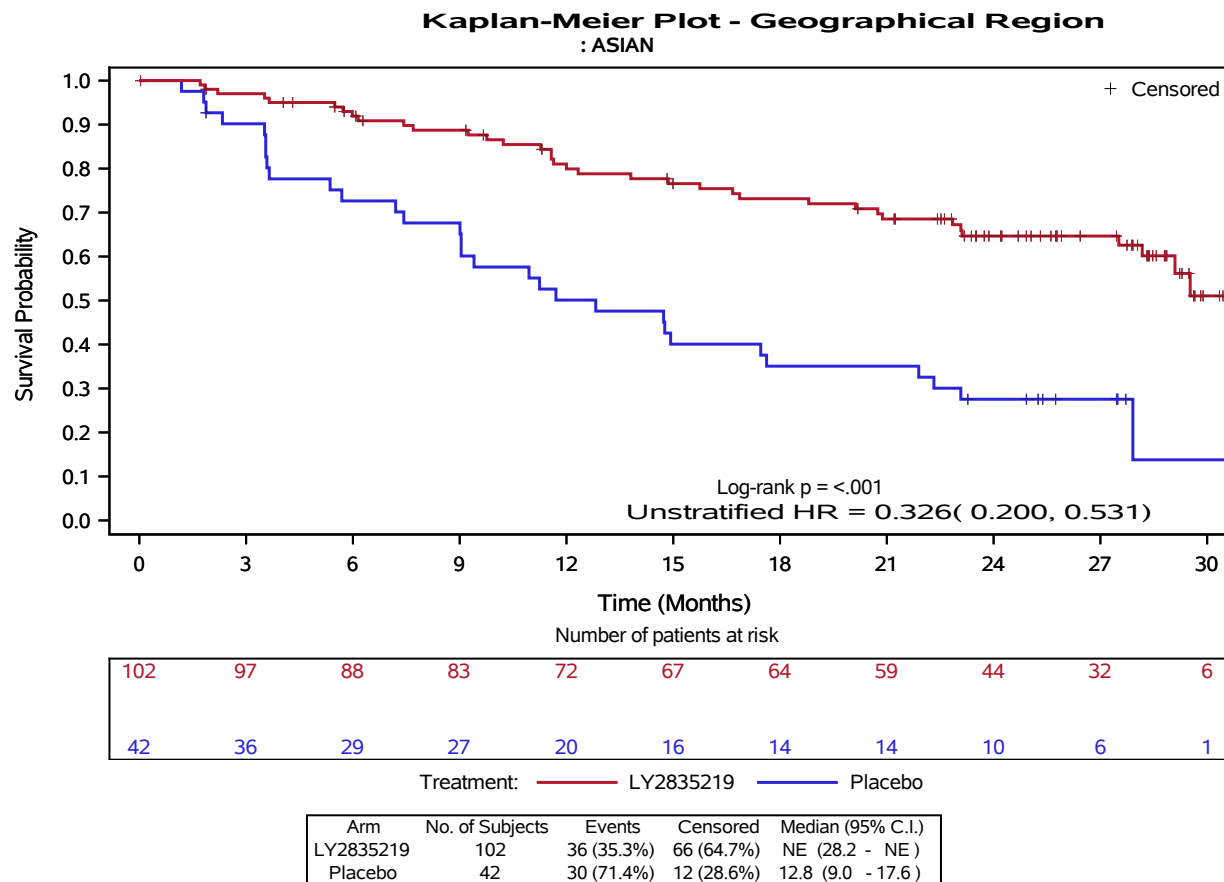


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation)

**Anhang 4-G5: Signifikant interagierende Subgruppen**

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

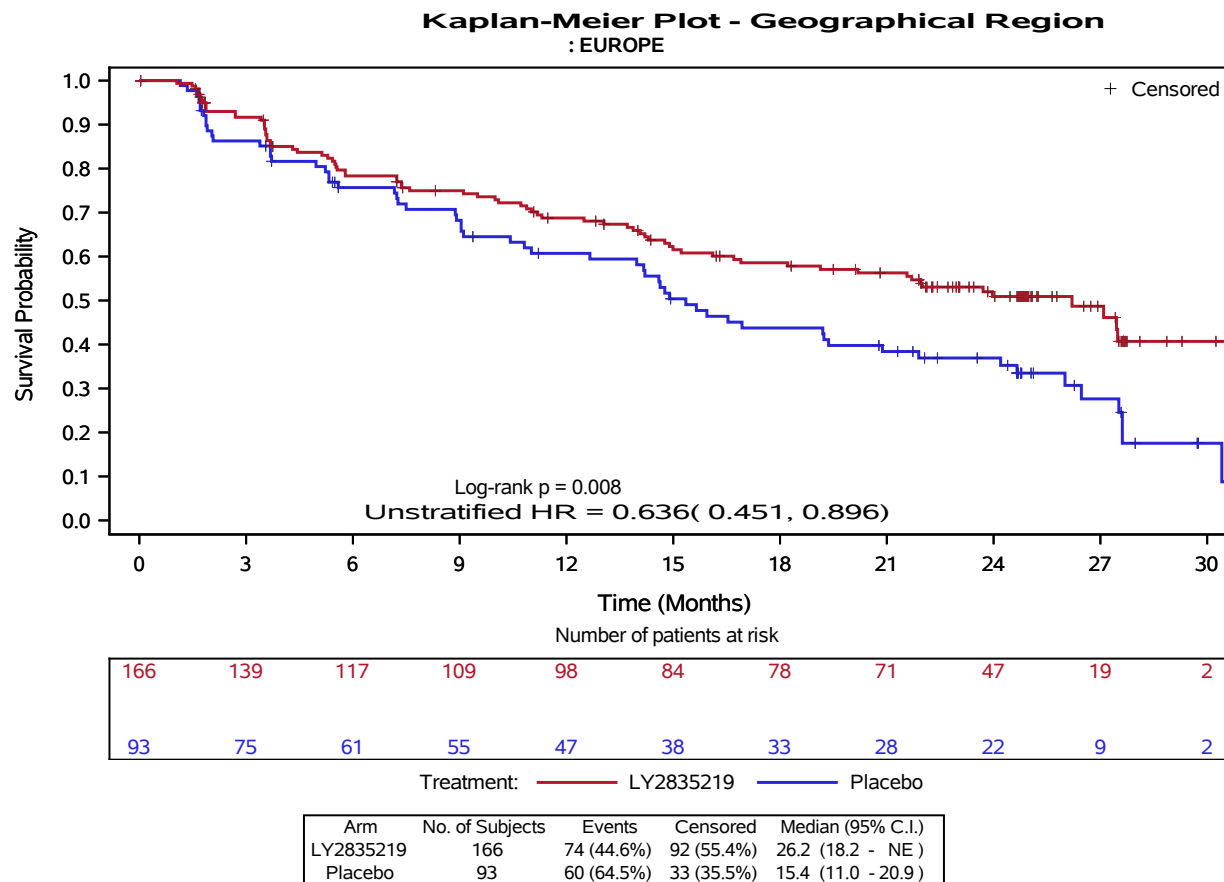
Page 1  
 08OCT2018:07:09:55  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

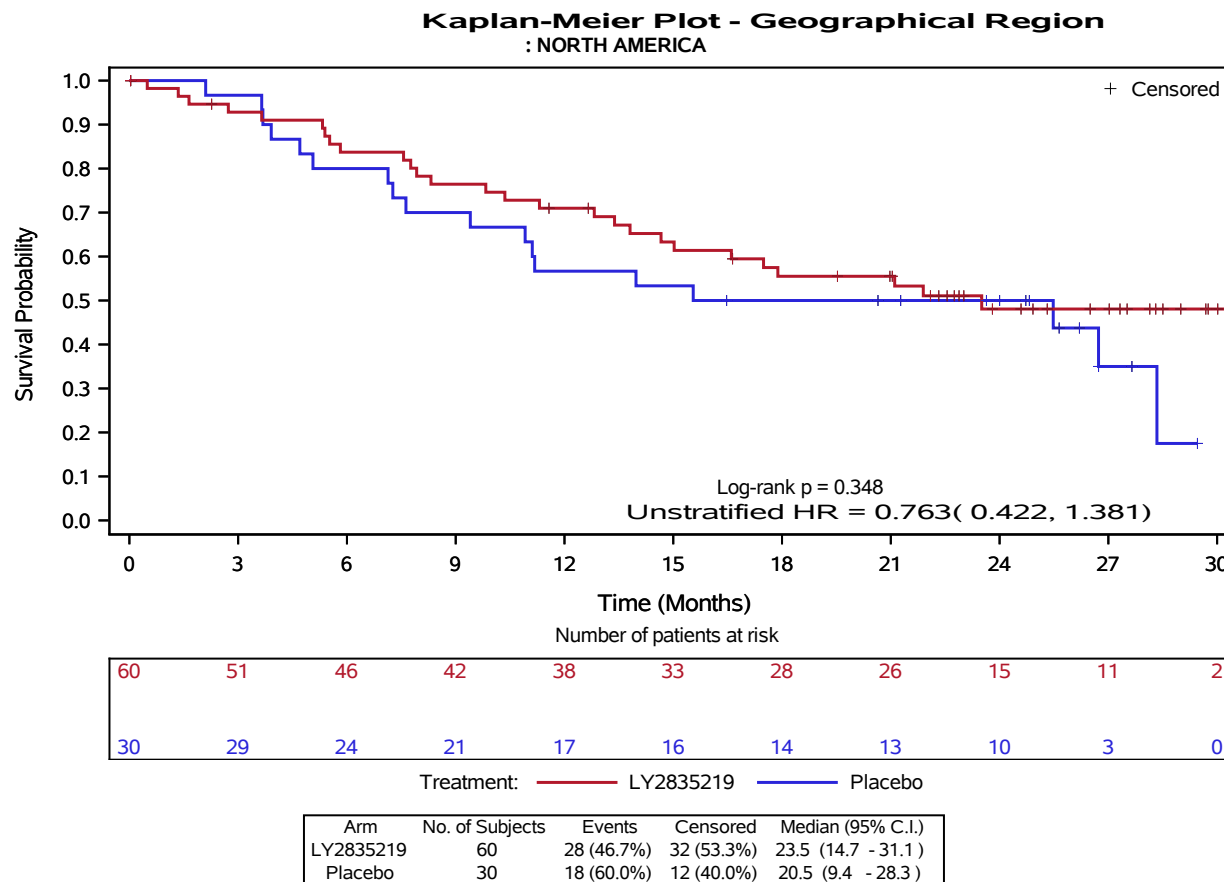
Page 2  
 08OCT2018:07:09:58  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 3  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM

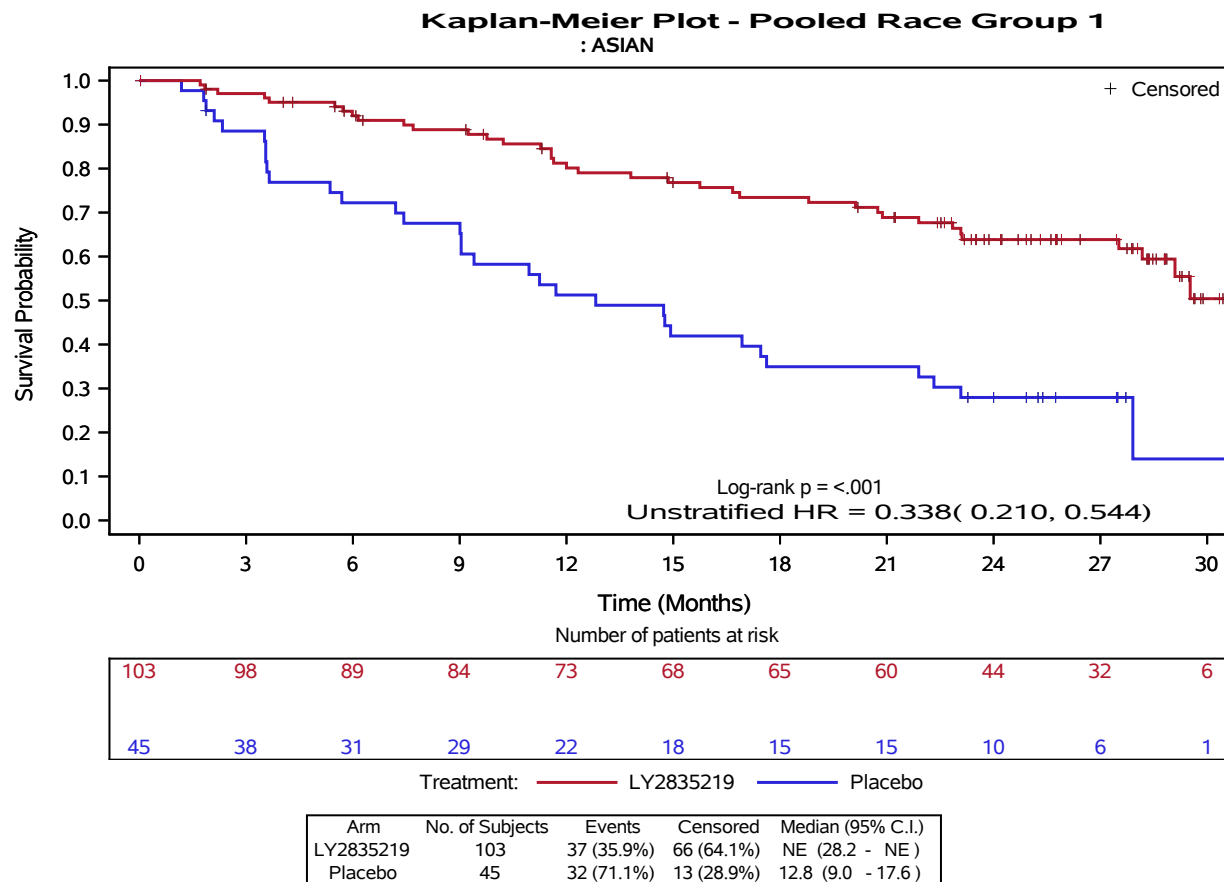


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

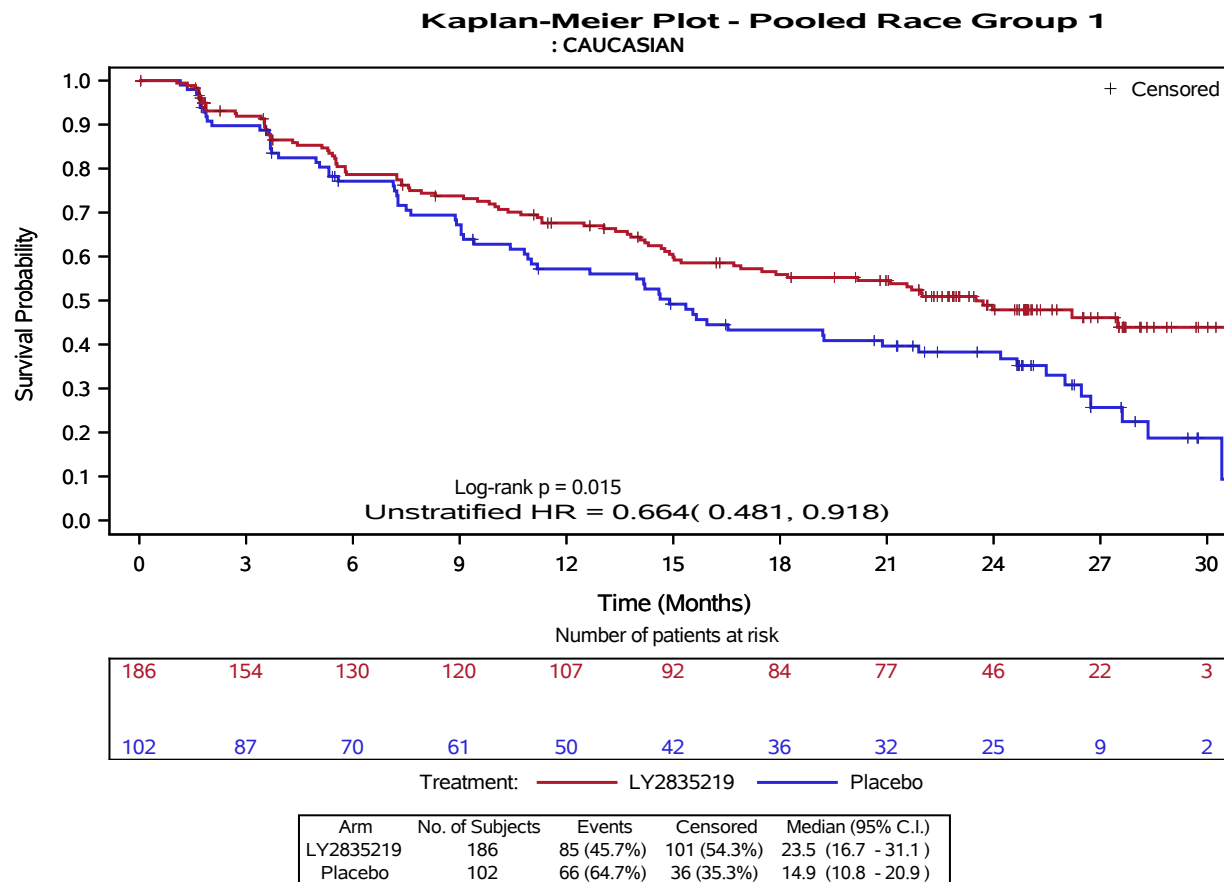
Page 4  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

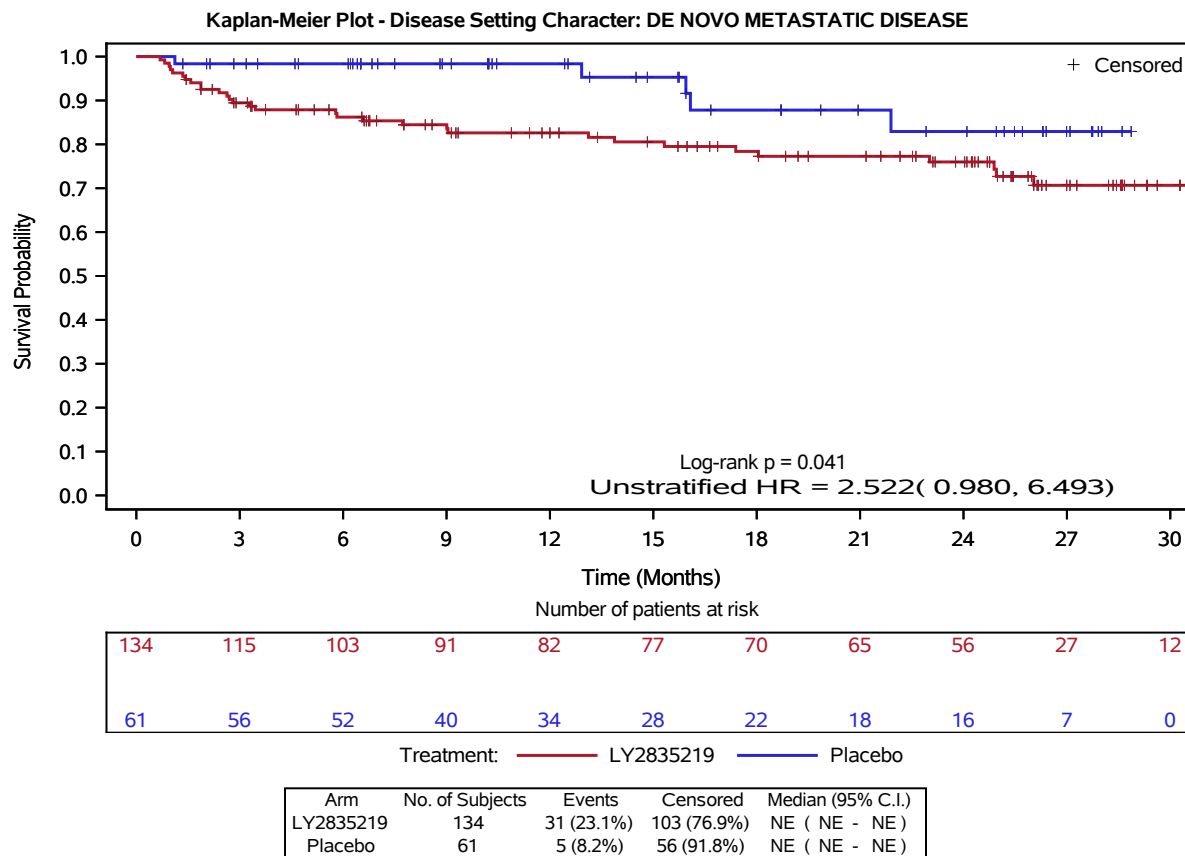
Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 5  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Discontinuation of any Study Treatment due to a Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

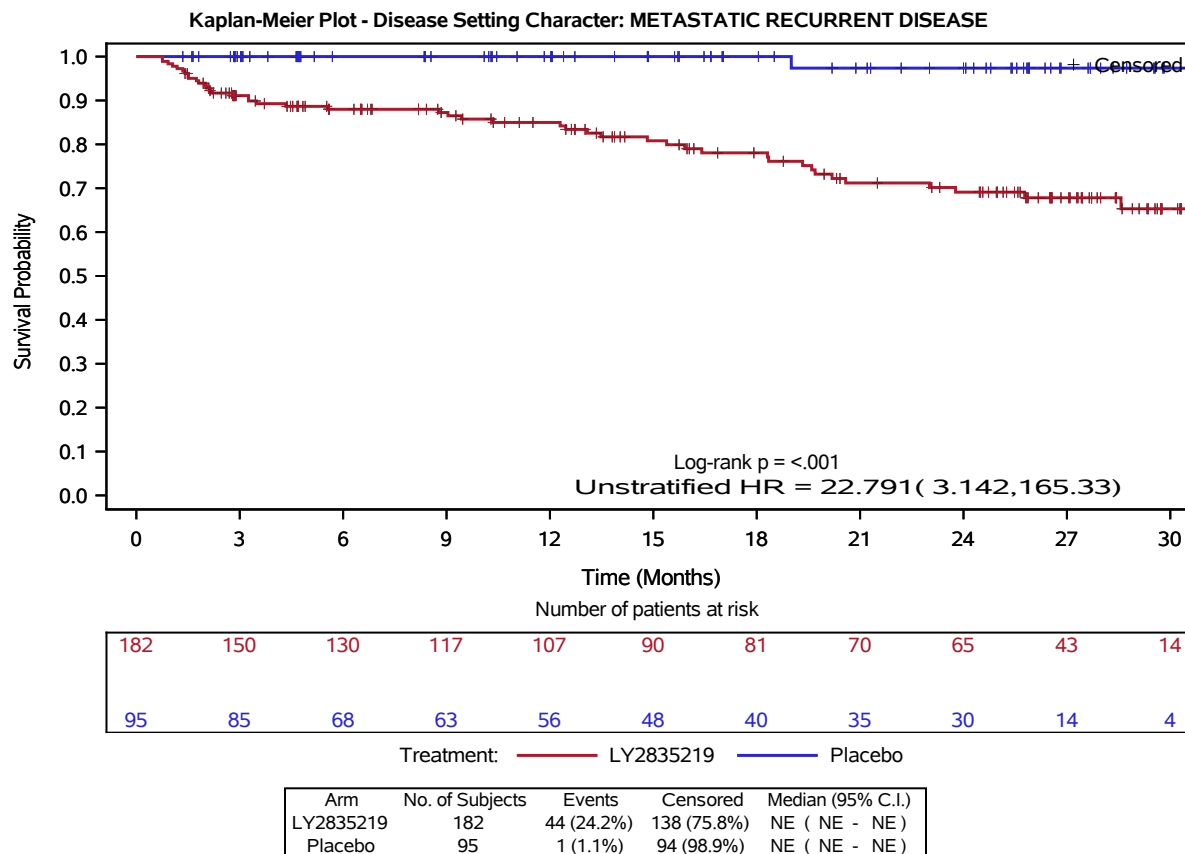


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttdiscf\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Discontinuation of any Study Treatment due to a Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

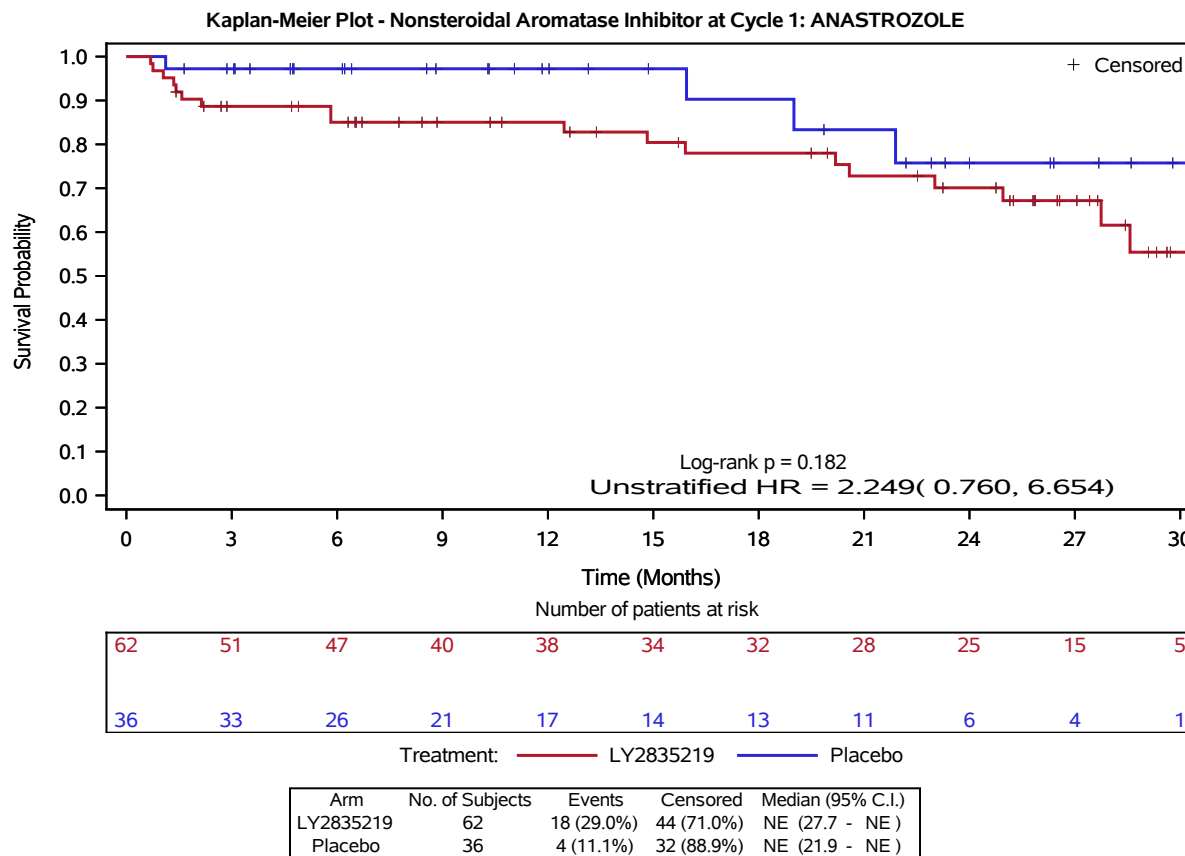
Page 7

08OCT2018:07:10:16  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttdiscf\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

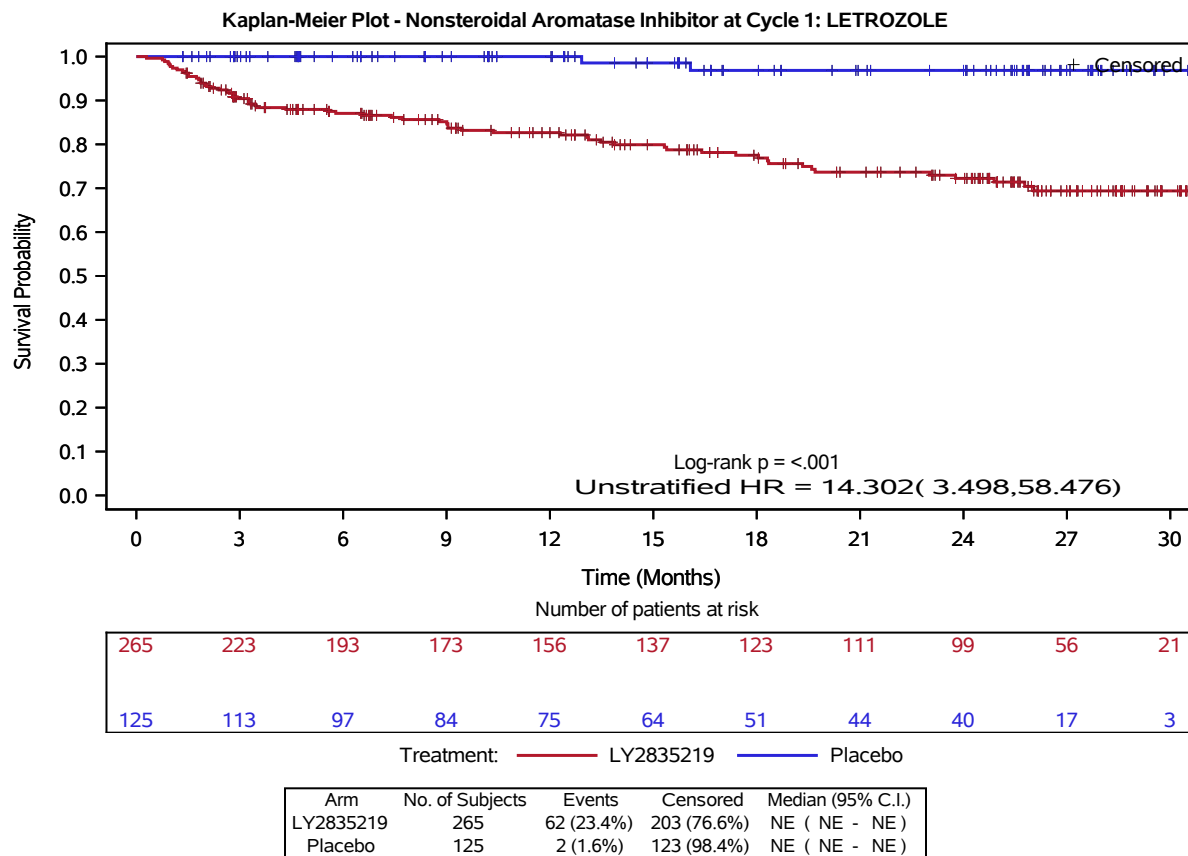
Kaplan-Meier Plot of Time to Discontinuation of any Study Treatment due to a Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttdiscf\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Discontinuation of any Study Treatment due to a Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

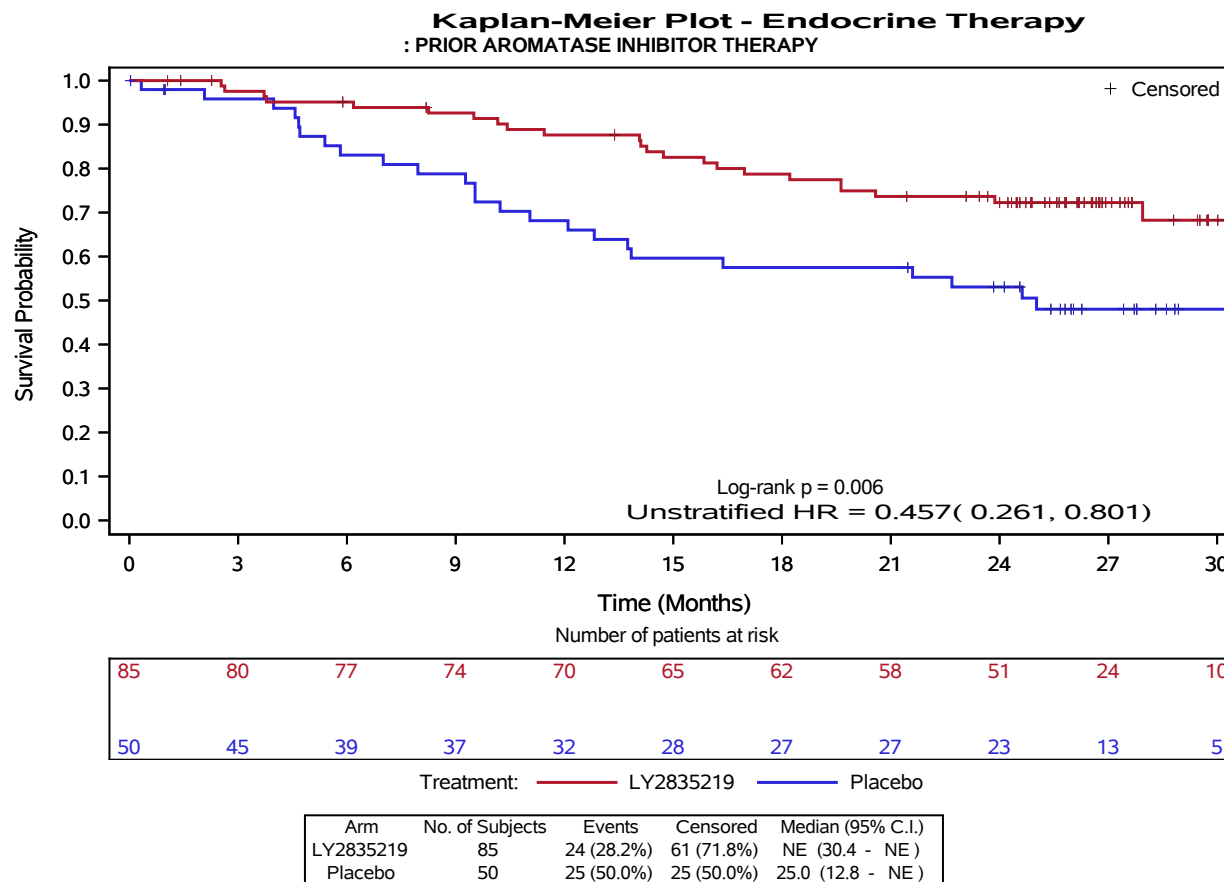
Page 9  
 08OCT2018:07:10:17  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttdiscf\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 10  
 08OCT2018:07:09:55  
 PDPM

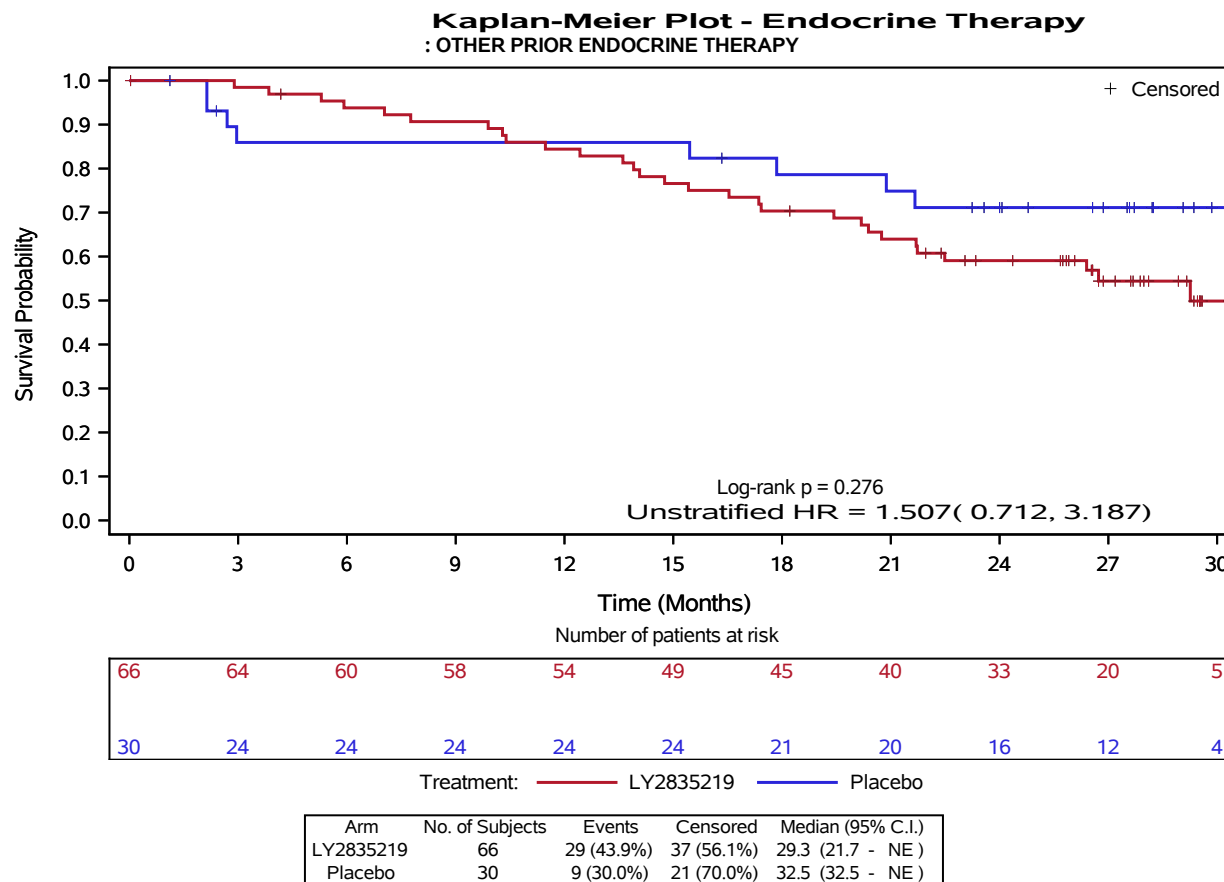


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_tffc\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

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

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 11  
 08OCT2018:07:09:58  
 PDPM

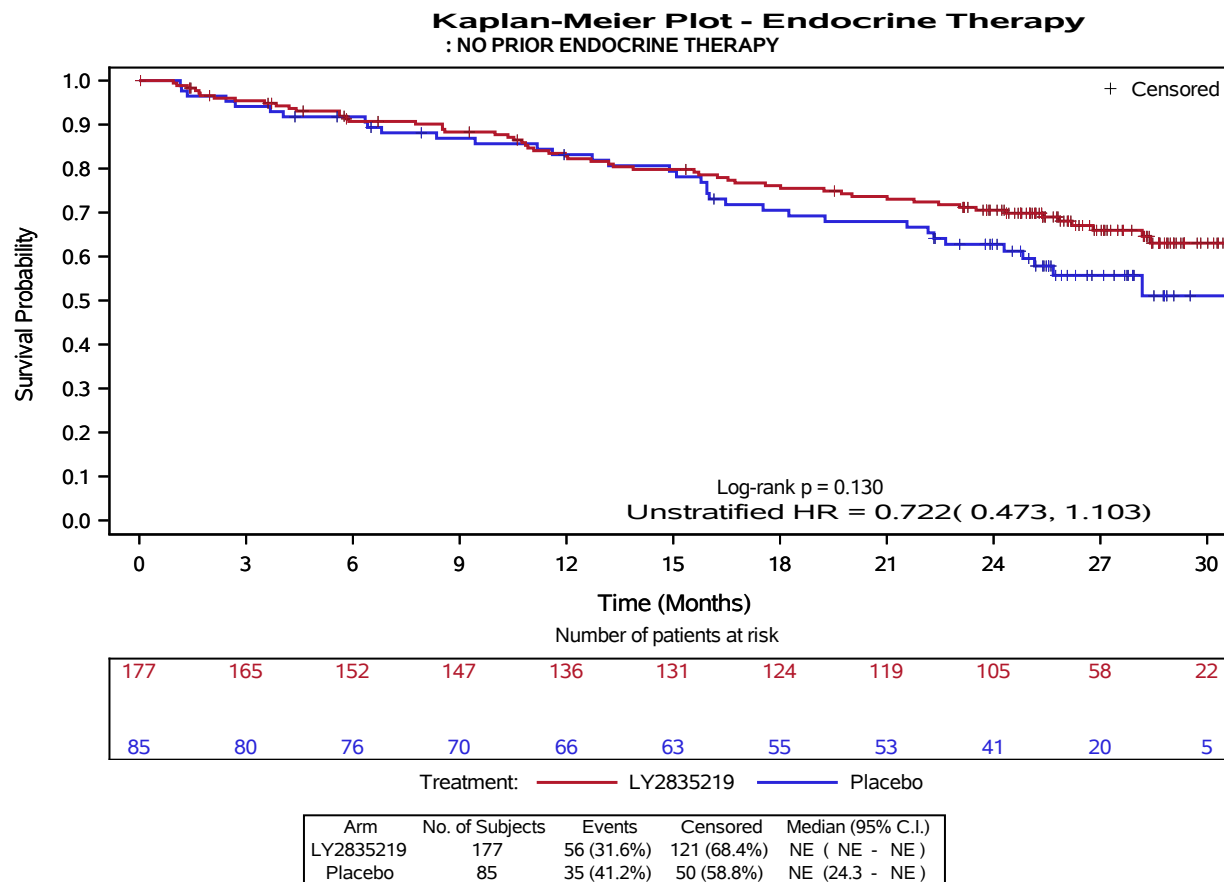


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_tffc\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



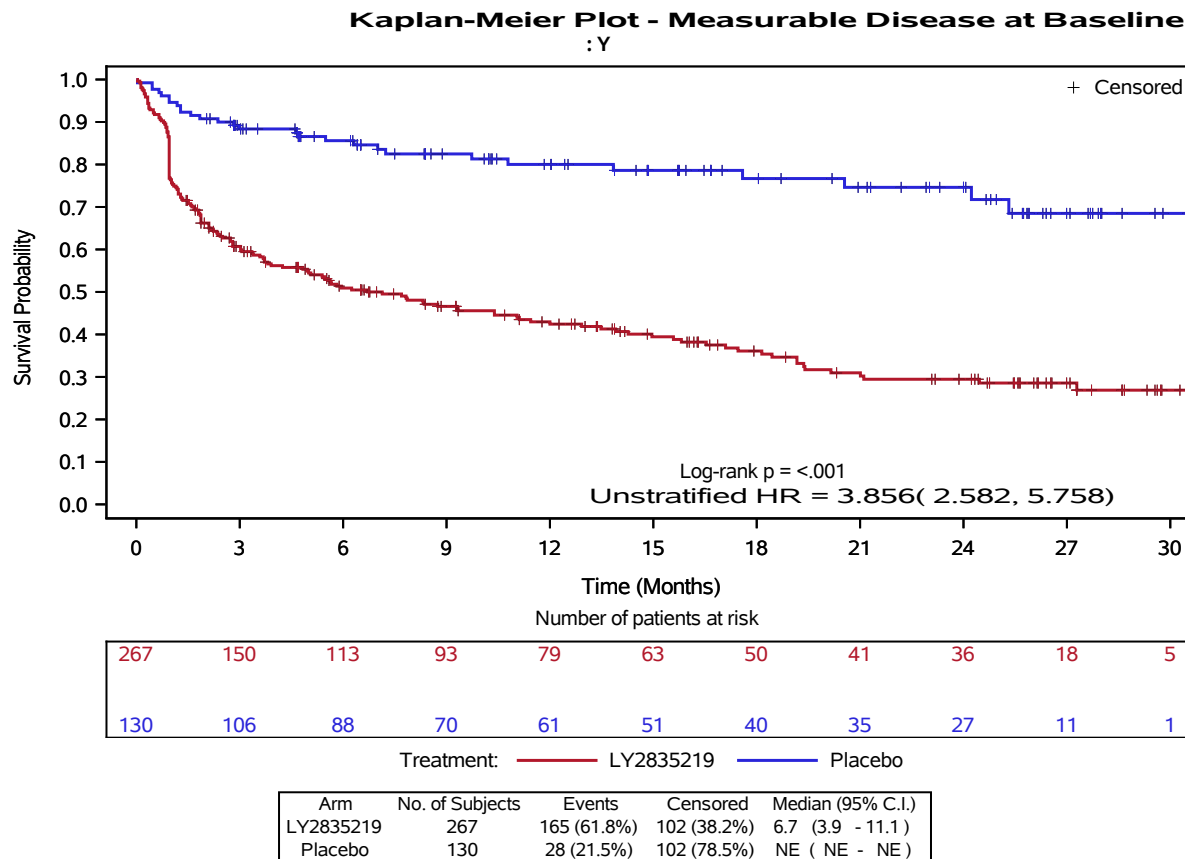
Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy  
 Whole Study  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 12  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_tffc\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

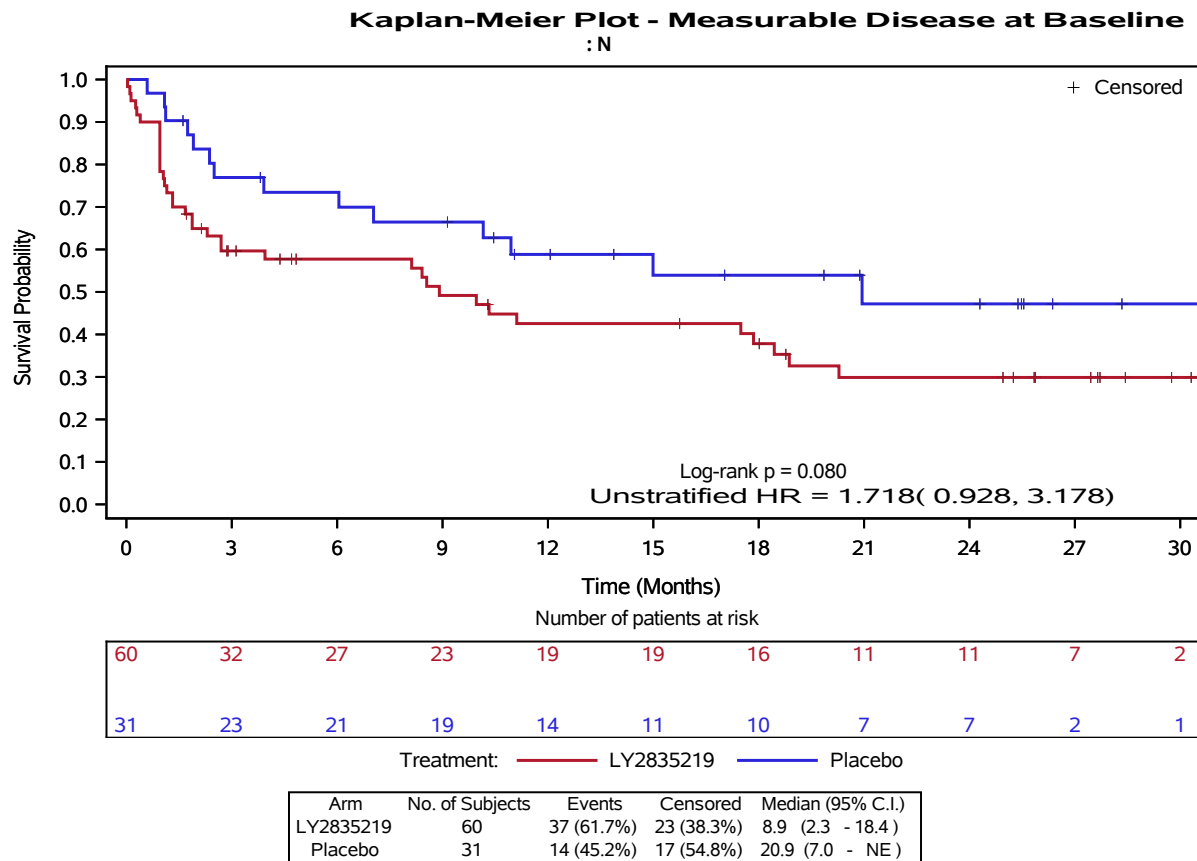
Kaplan-Meier Plot of Time to any Grade 3 Treatment Emergent Adverse Event or above  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttgr3\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Grade 3 Treatment Emergent Adverse Event or above  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

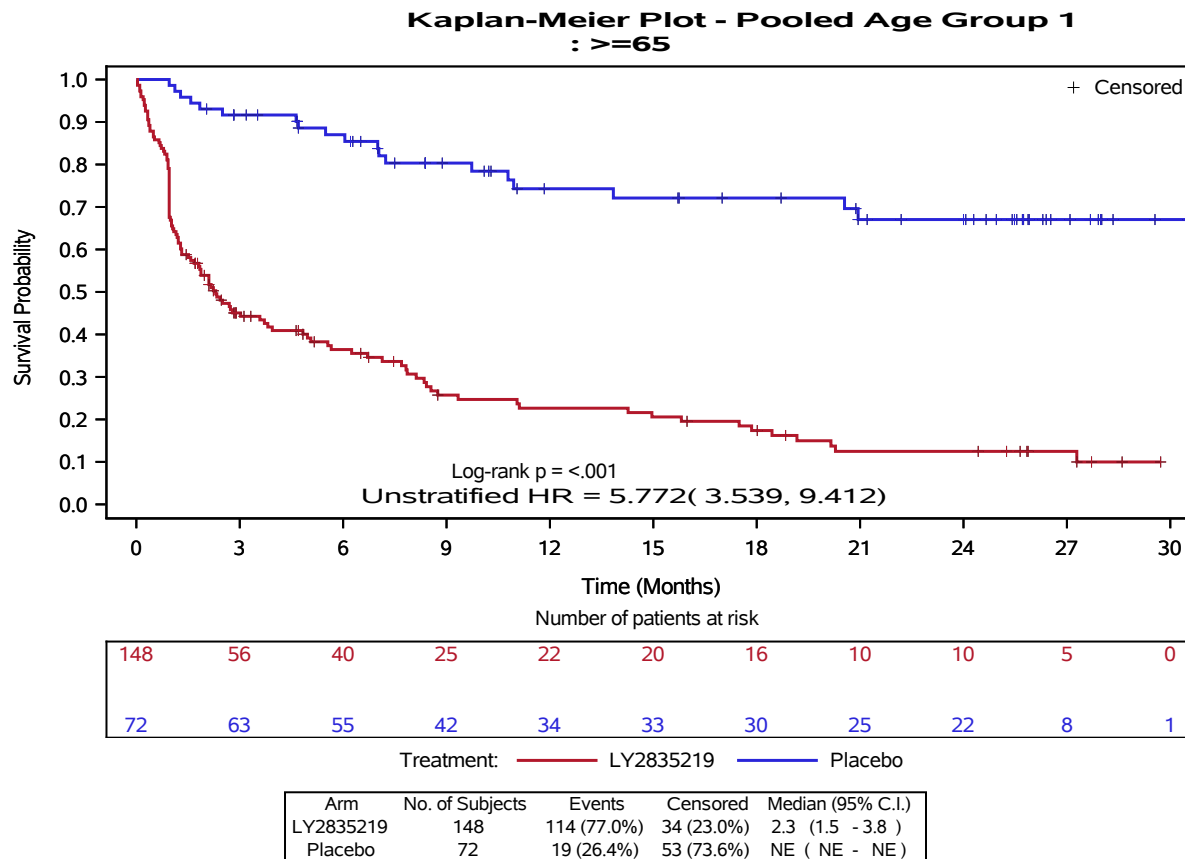
Page 14  
 08OCT2018:07:10:03  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttgr3\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

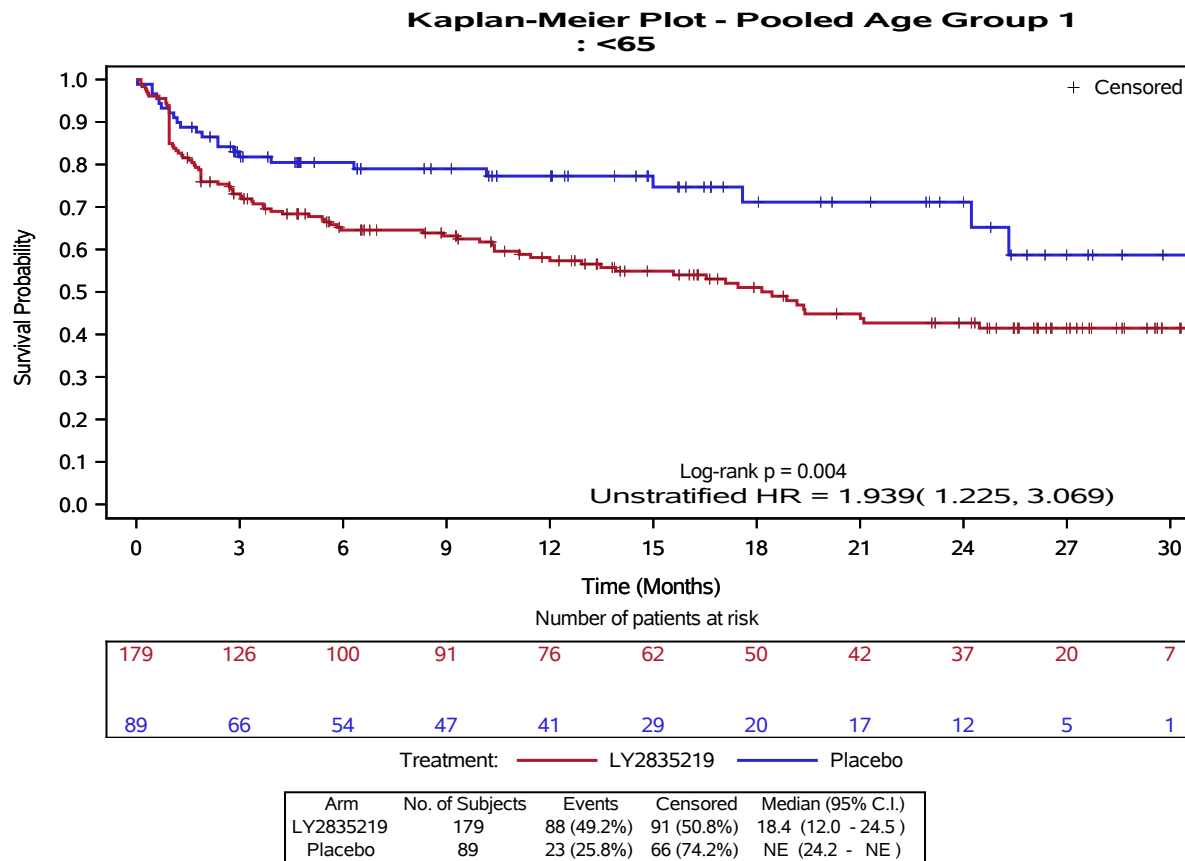
Kaplan-Meier Plot of Time to any Grade 3 Treatment Emergent Adverse Event or above  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 15  
 08OCT2018:07:10:03  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttgr3\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Grade 3 Treatment Emergent Adverse Event or above  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

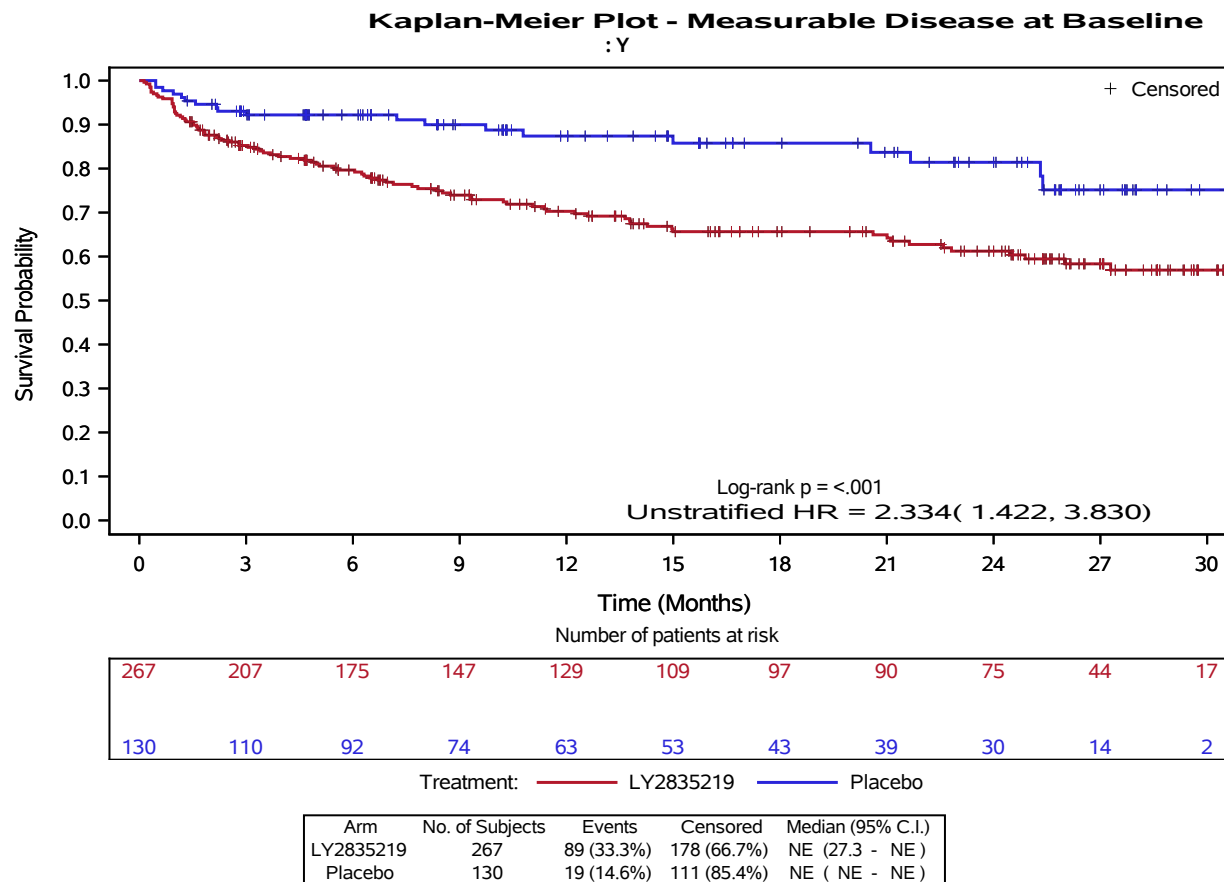


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttgr3\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

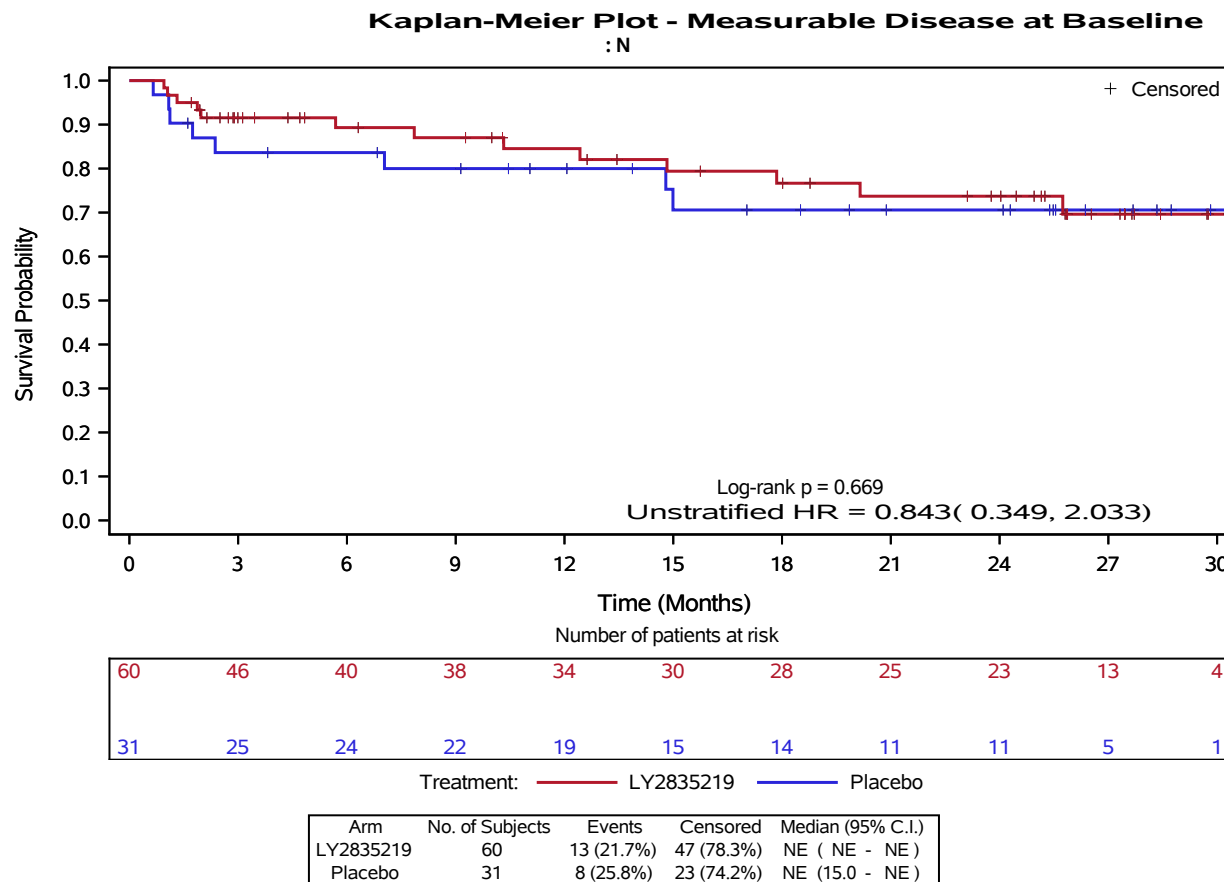
Page 17  
 08OCT2018:07:09:55  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

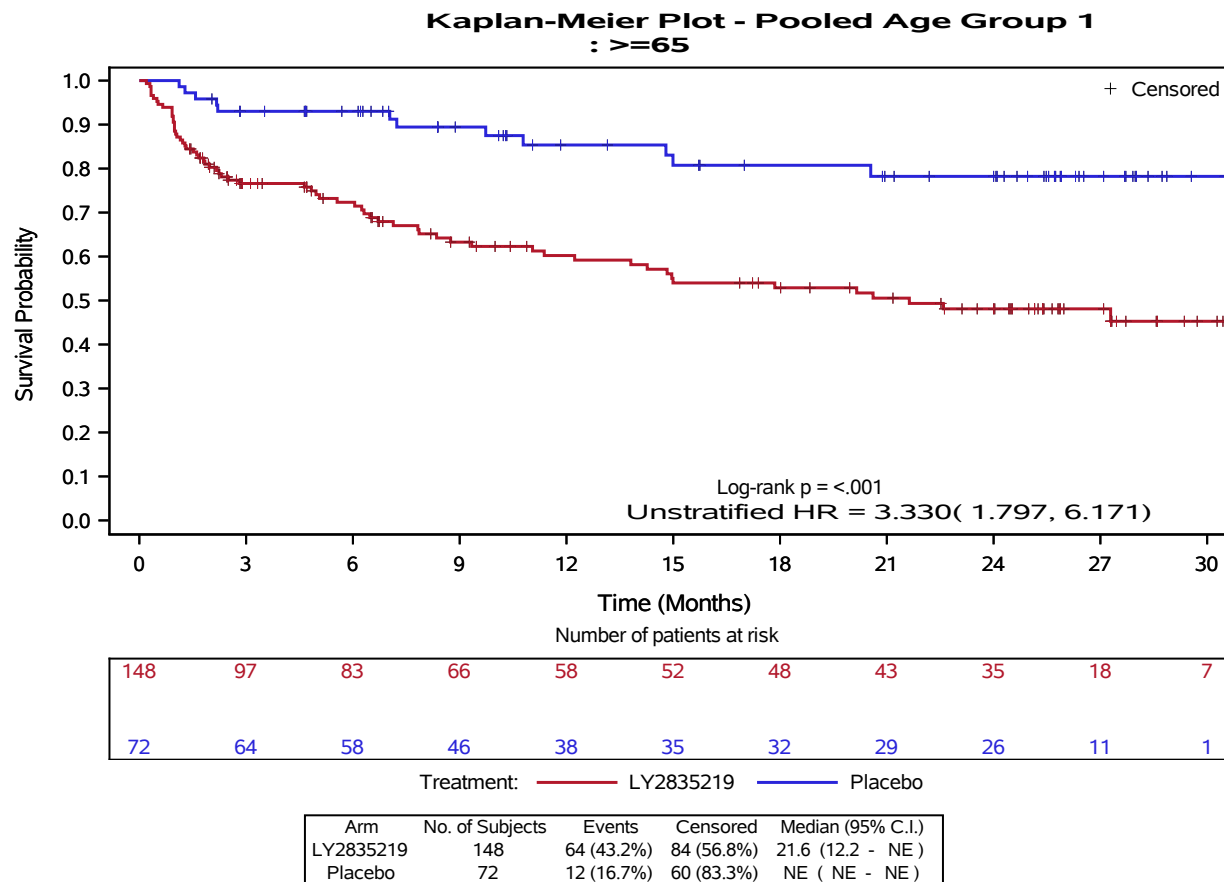
Page 18  
 08OCT2018:07:09:58  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 19  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM

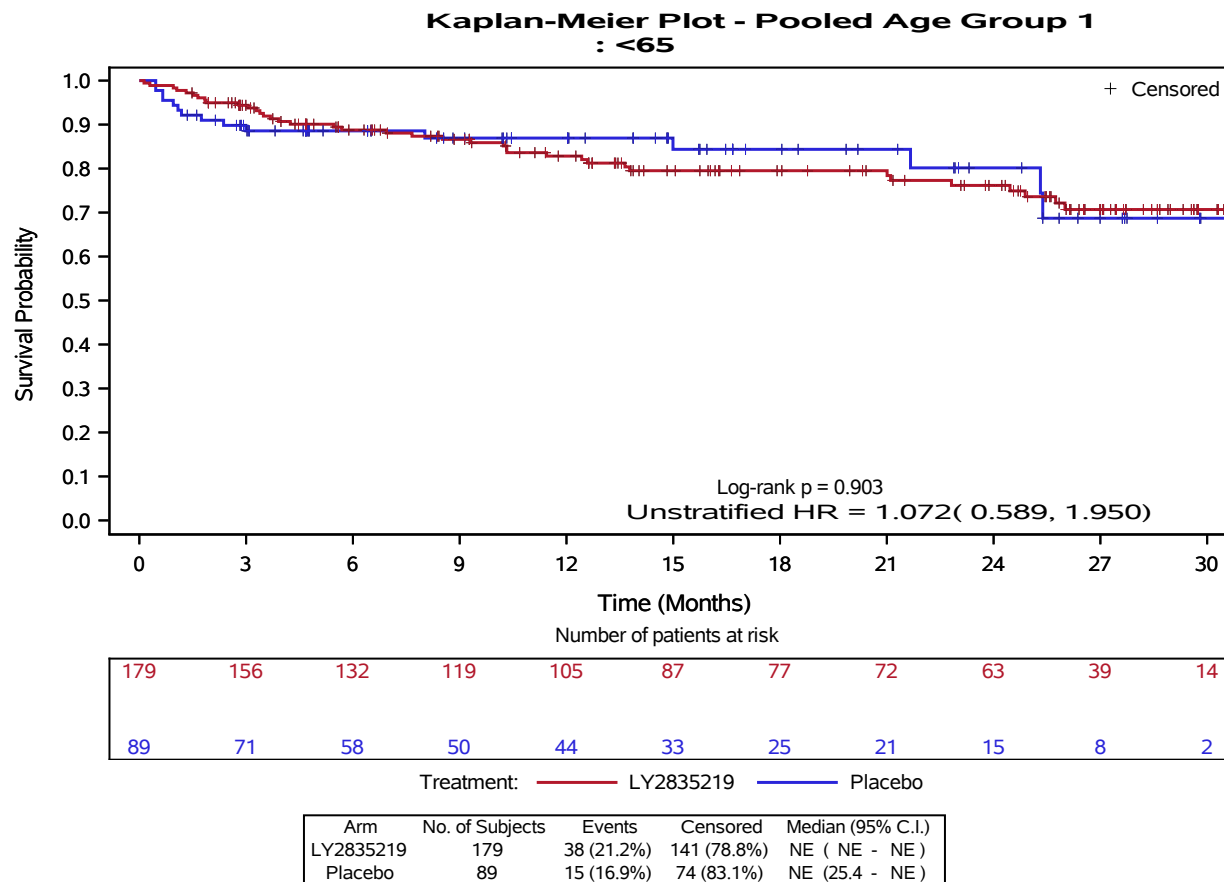


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

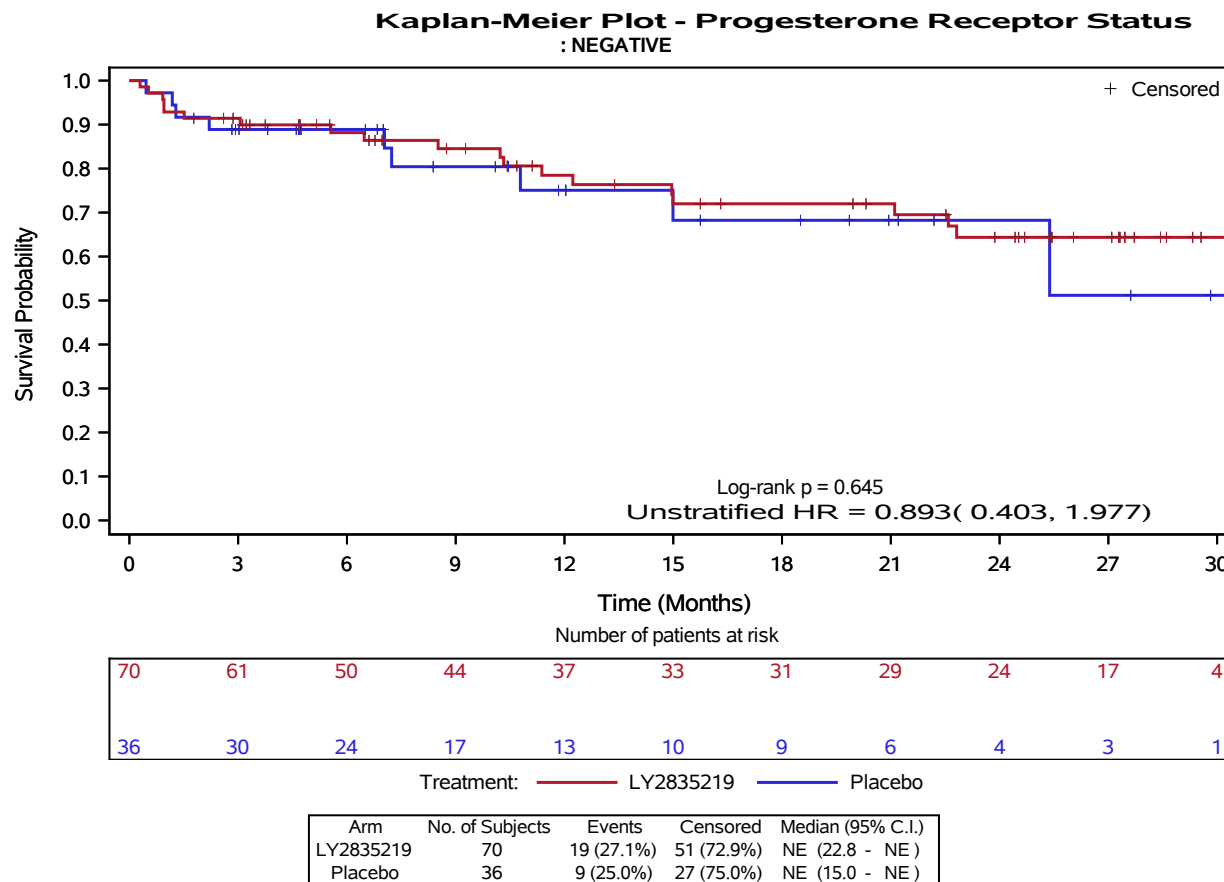
Page 20  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 21  
 08OCT2018:07:10:00  
 PDPM

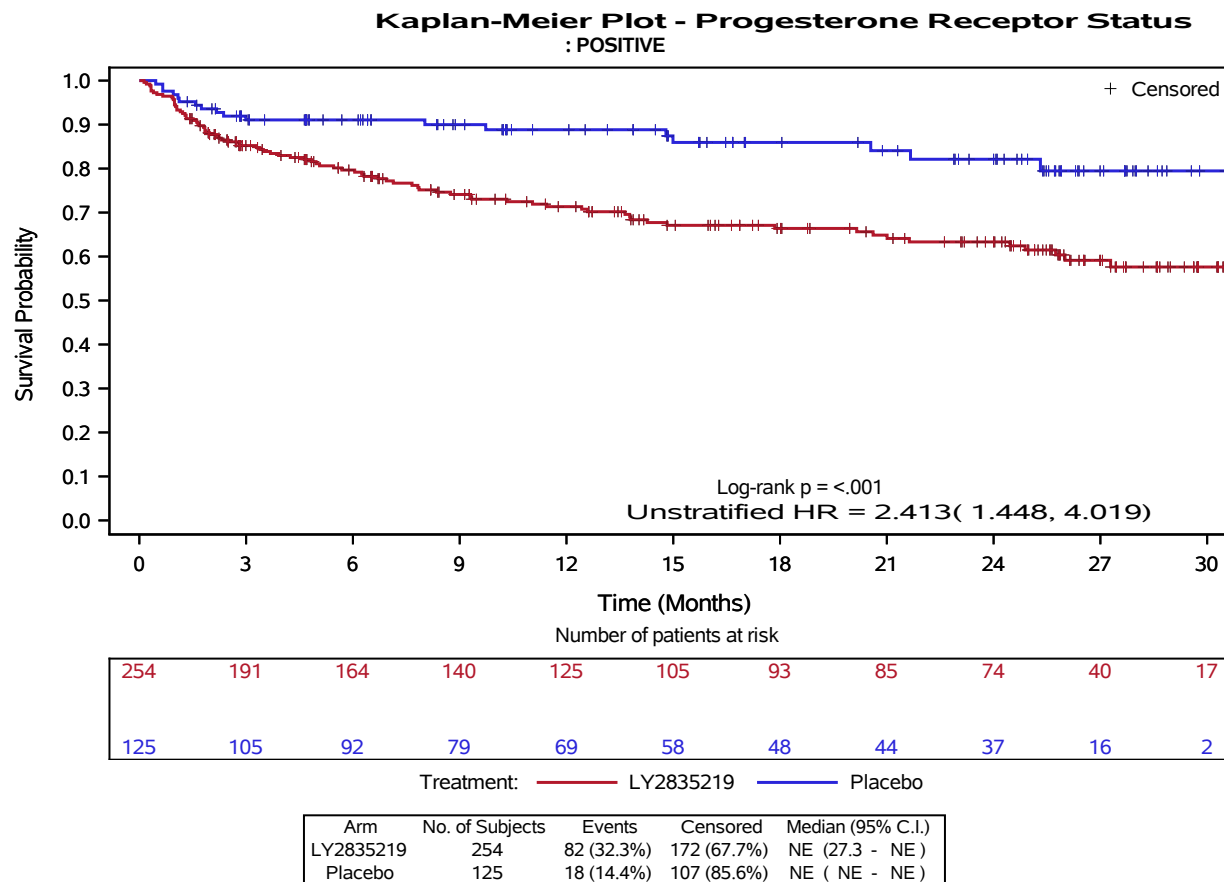


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

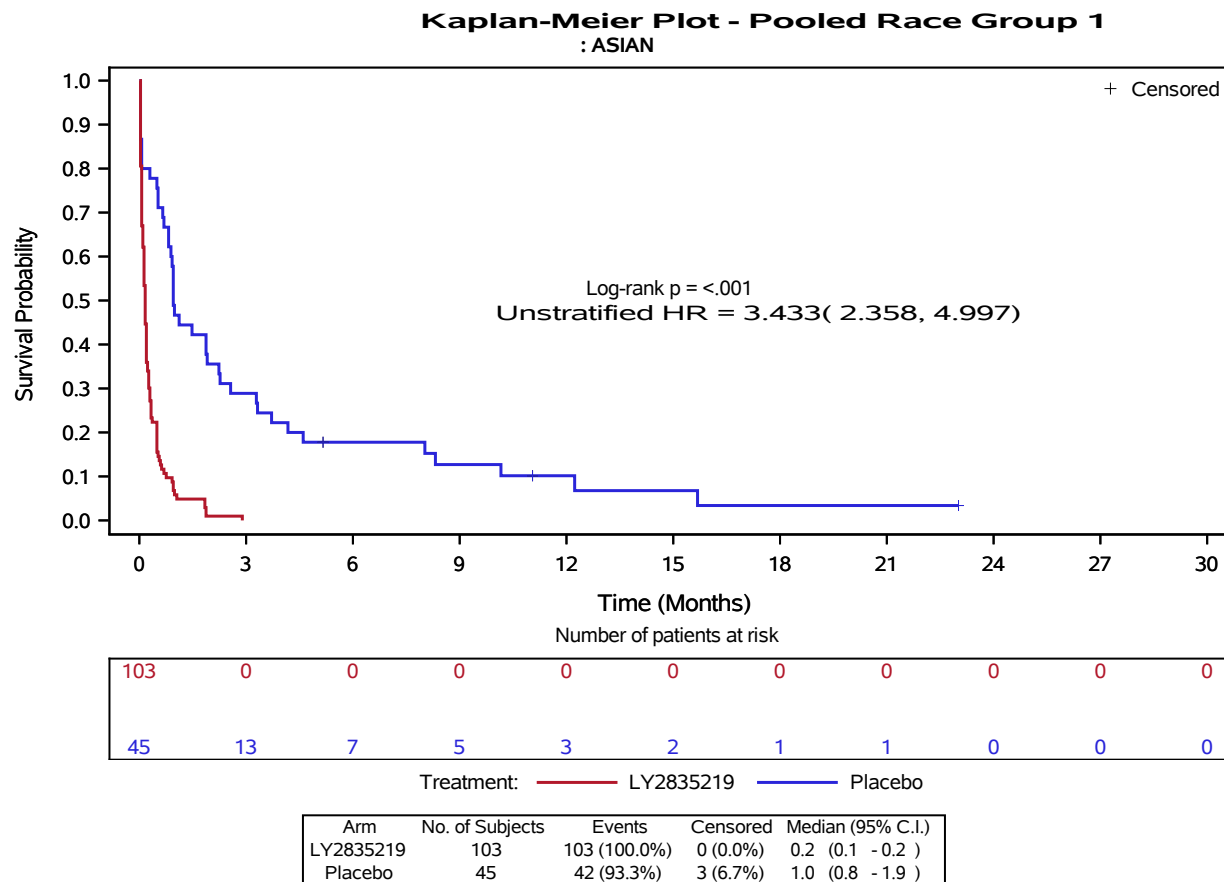
Page 22  
 08OCT2018:07:10:00  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

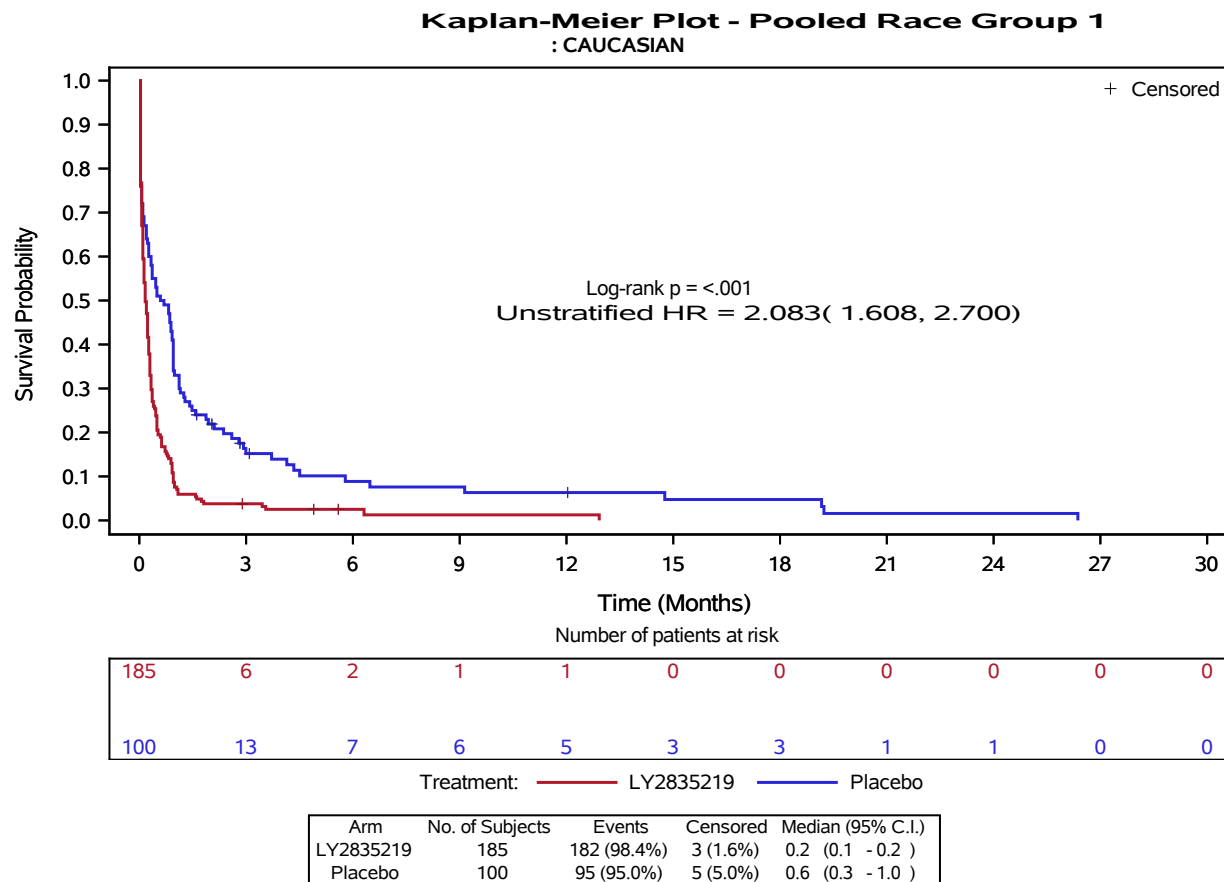
Page 23  
 08OCT2018:07:10:12  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttteae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 24  
 08OCT2018:07:10:12  
 PDPM

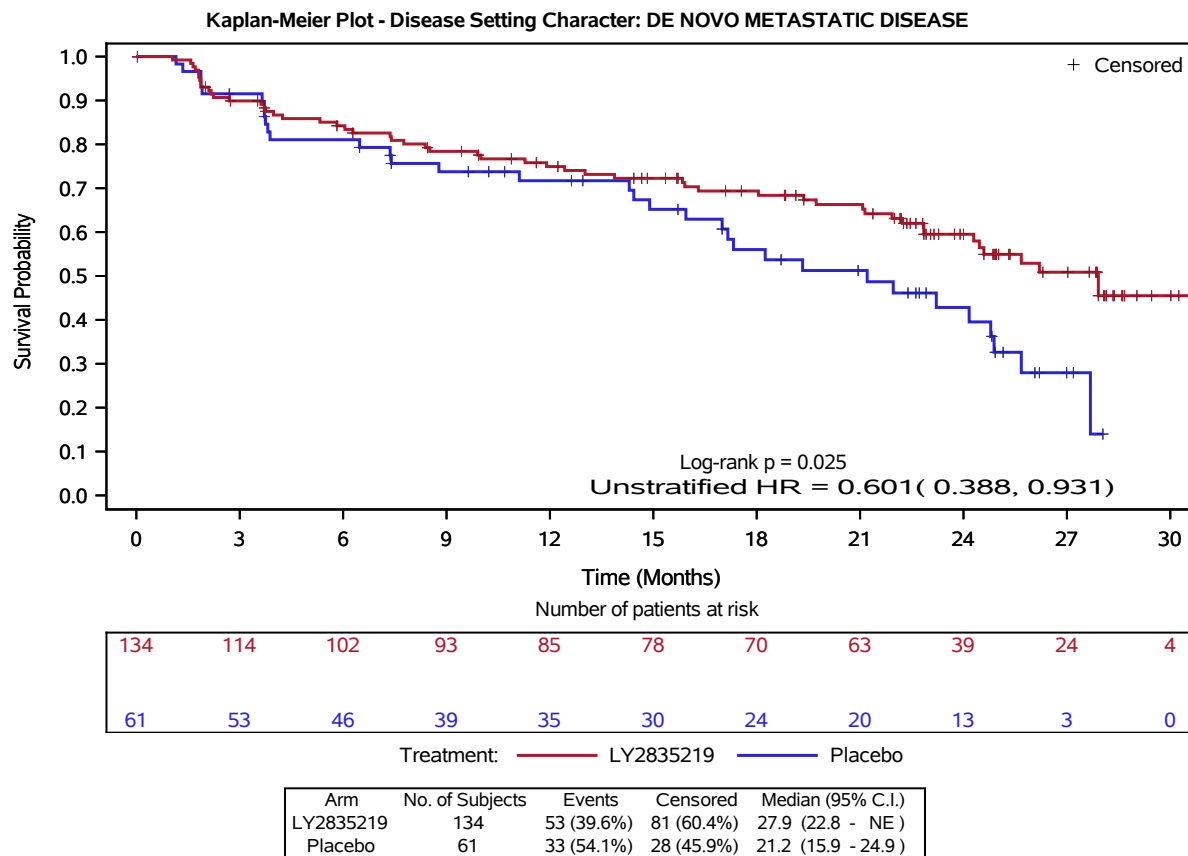


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttteae\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

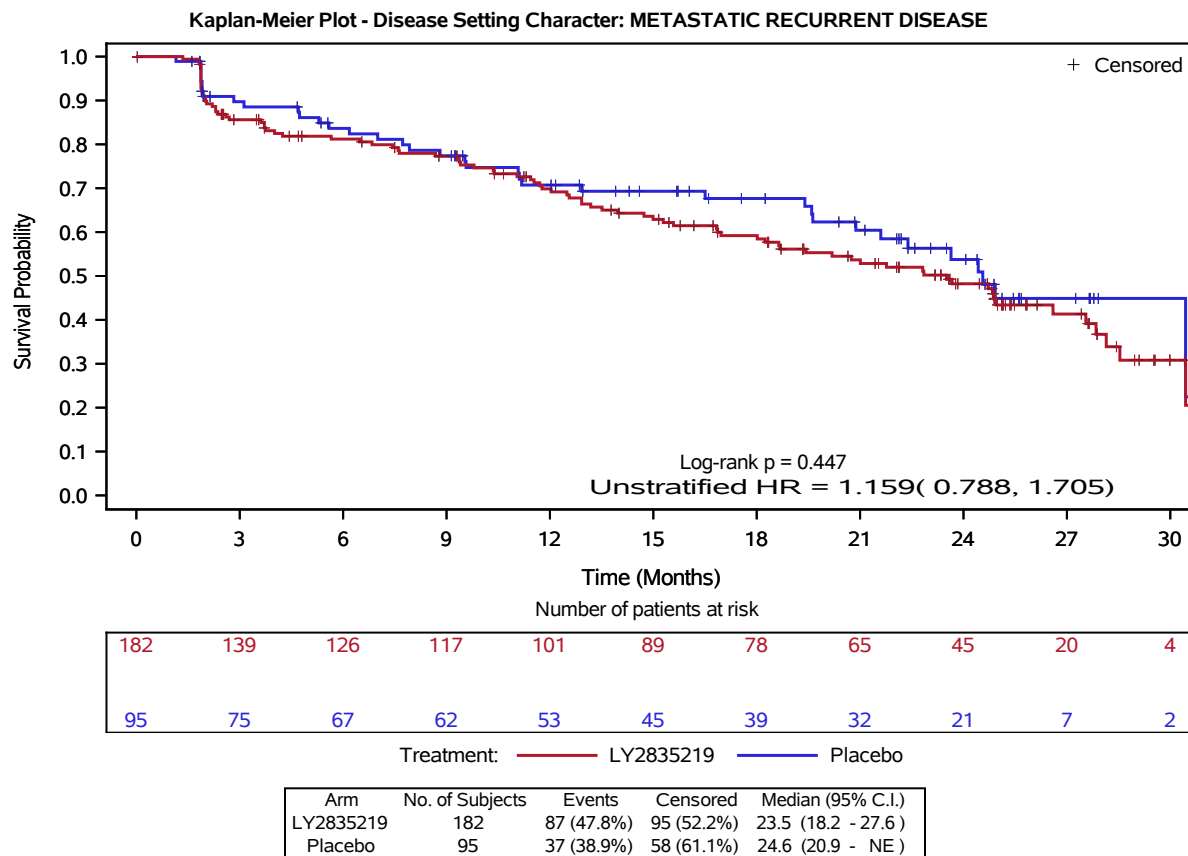
Page 25

08OCT2018:07:10:28  
 PDPM



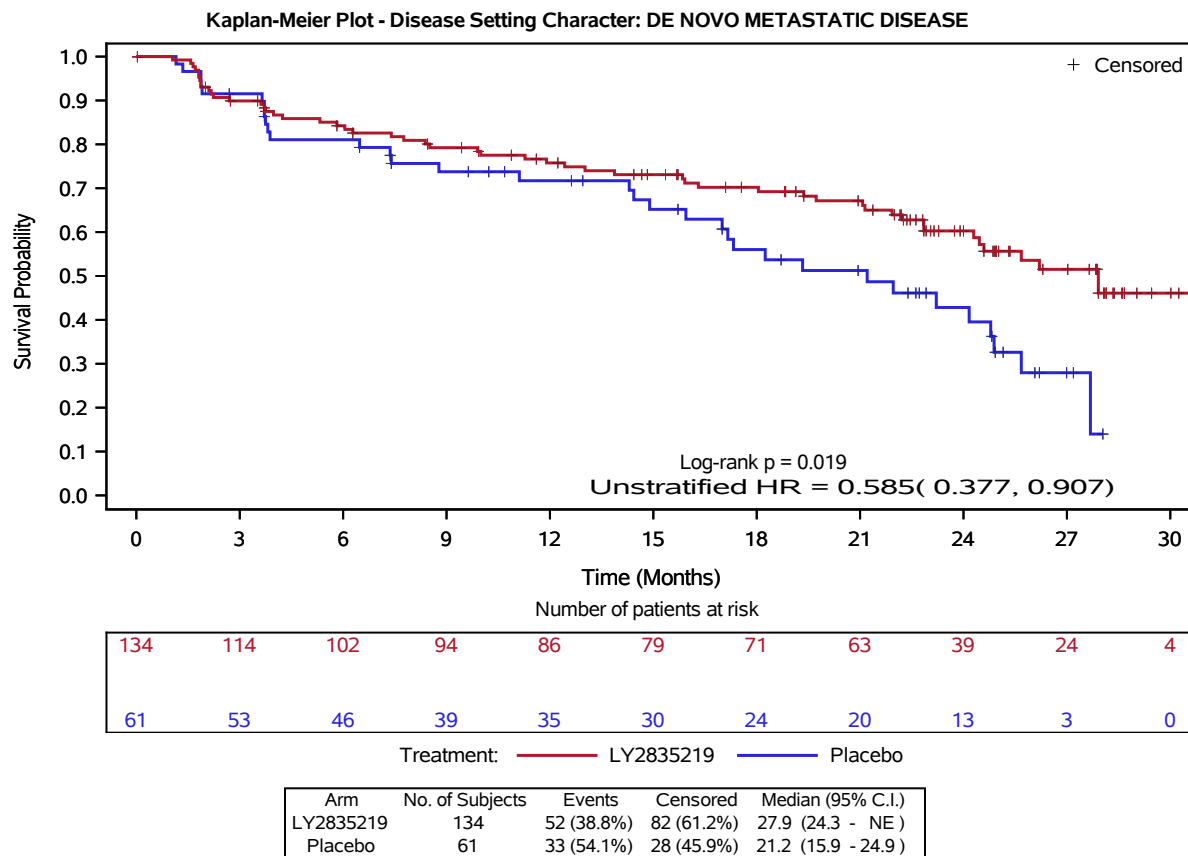
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



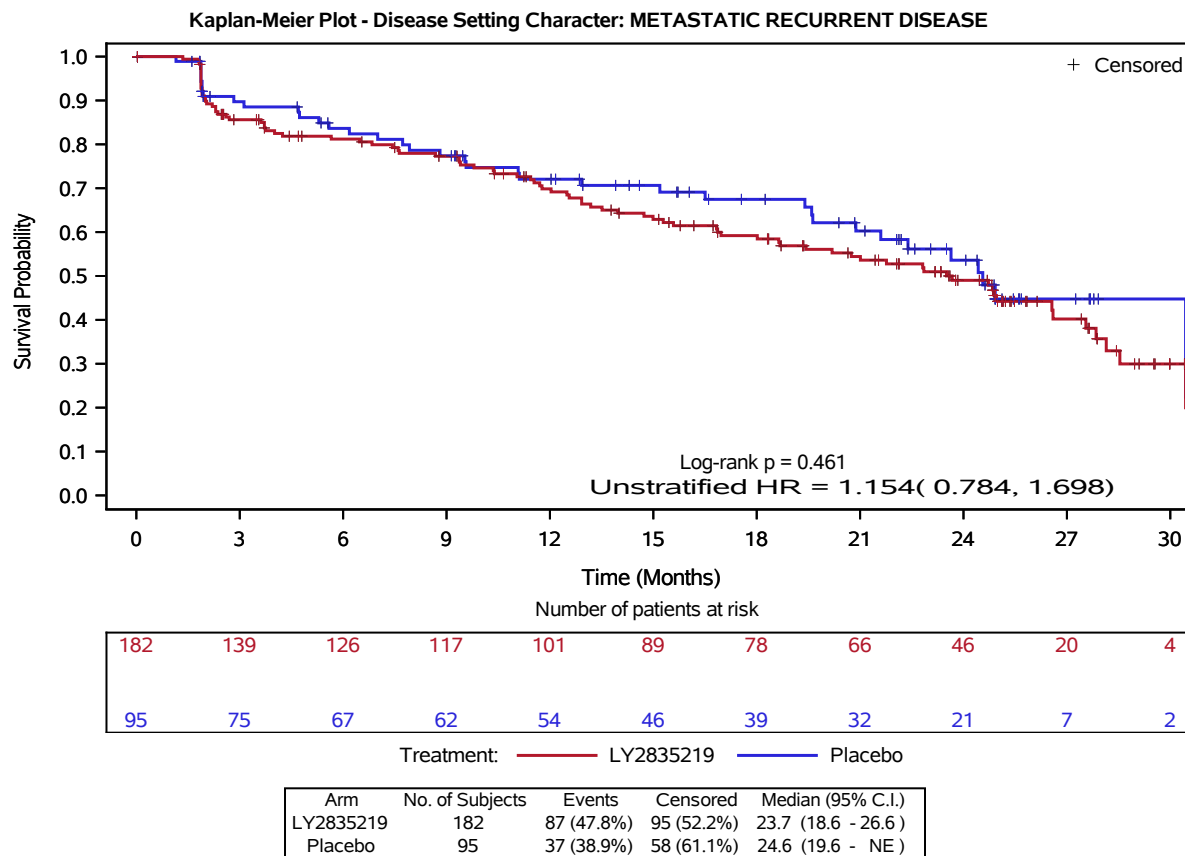
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 28

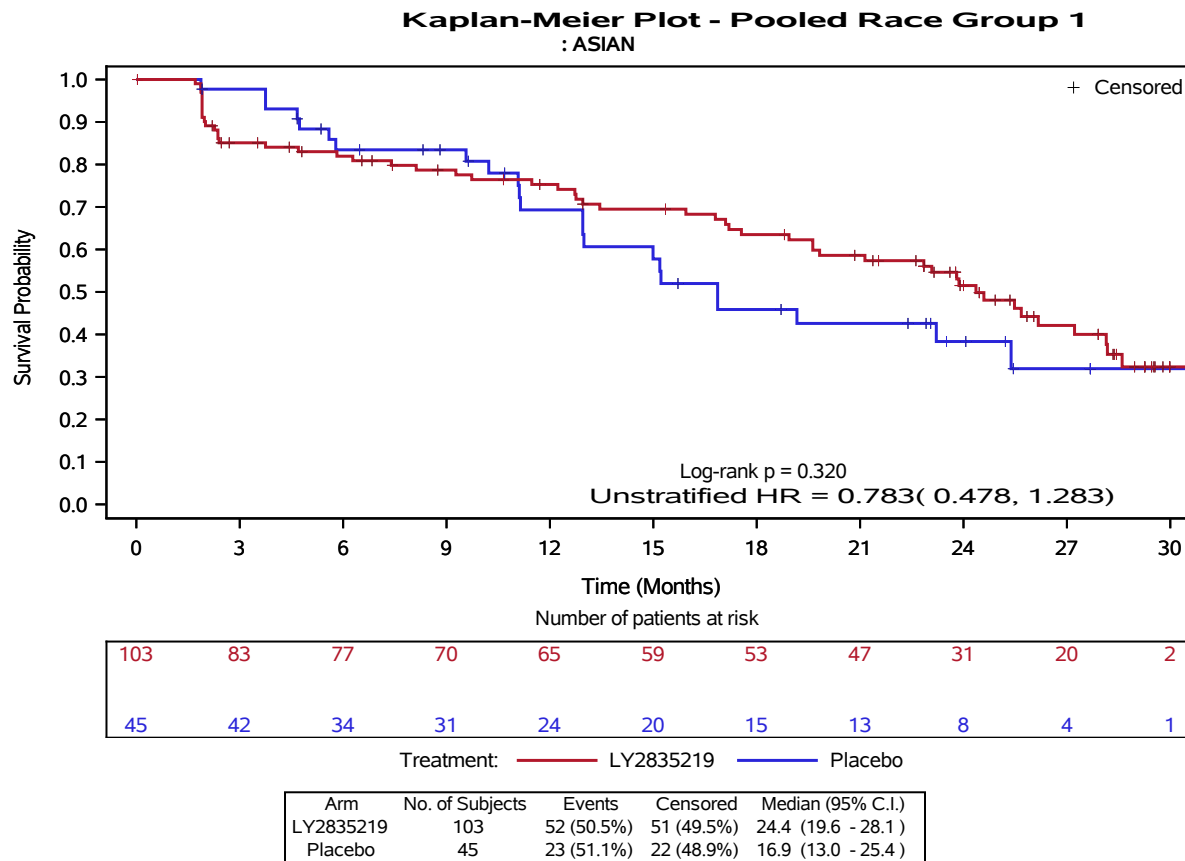
08OCT2018:07:10:30  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

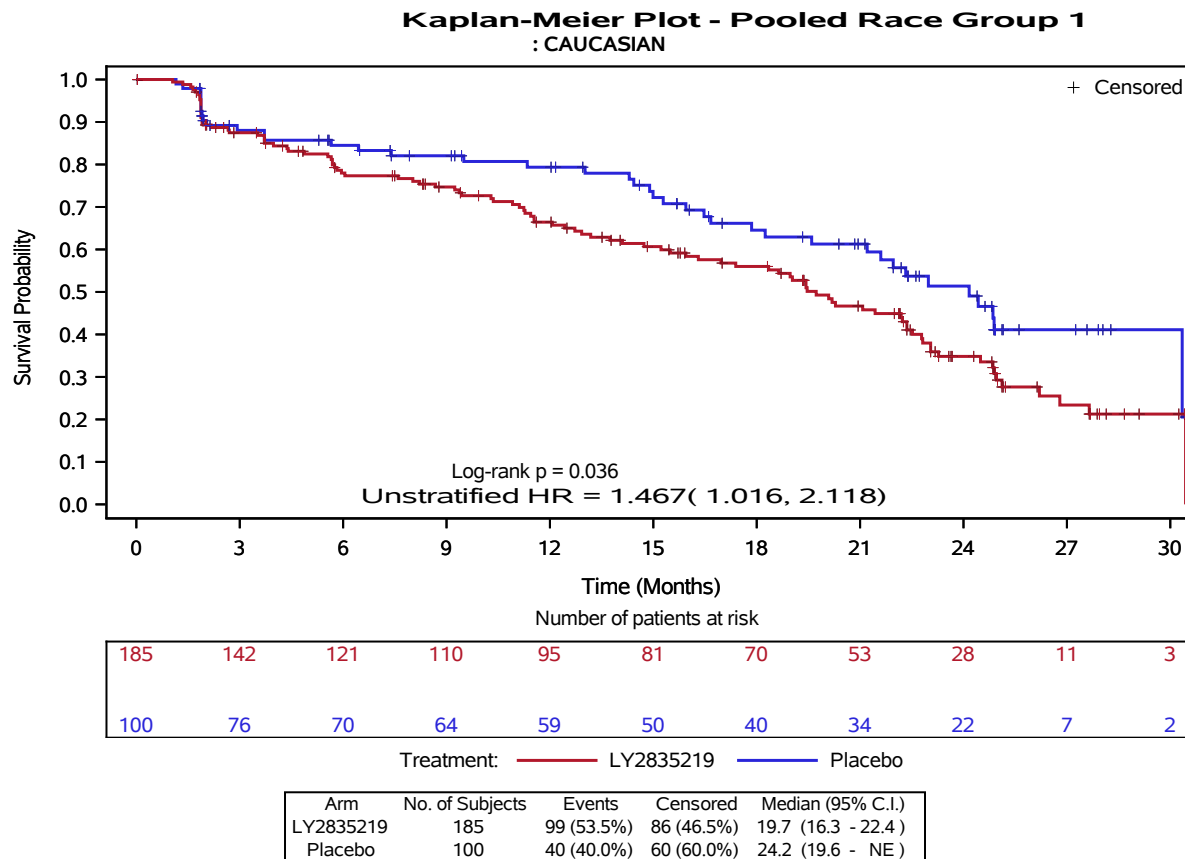
Page 29  
 08OCT2018:07:10:22  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

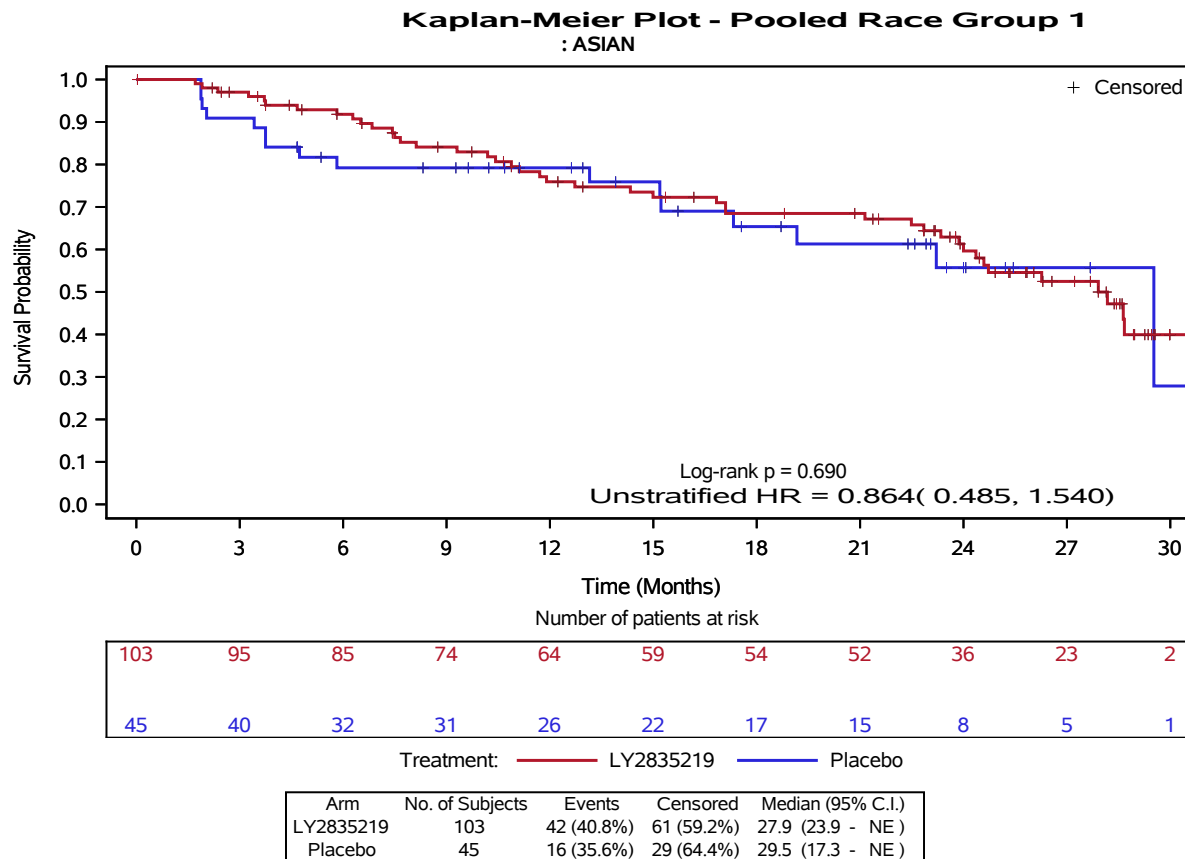
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 30  
 08OCT2018:07:10:22  
 PDPM



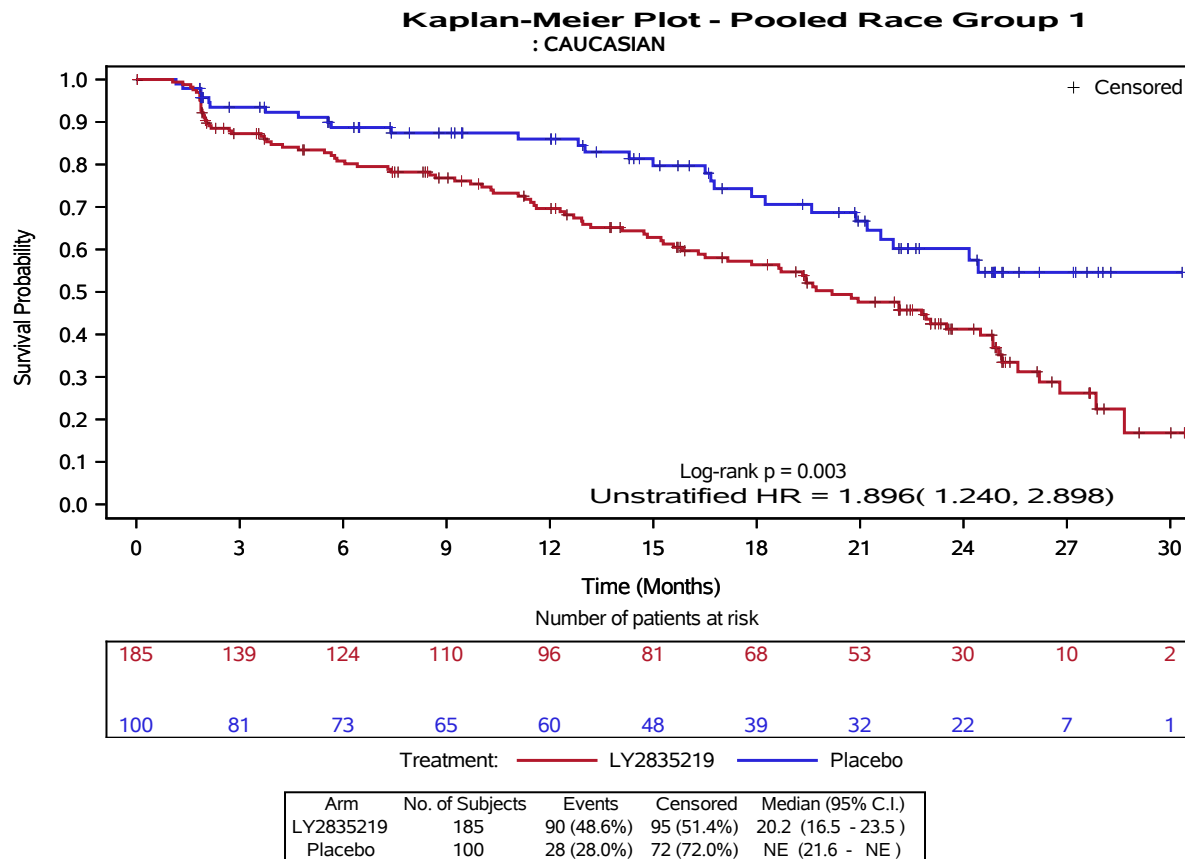
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Body Image  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



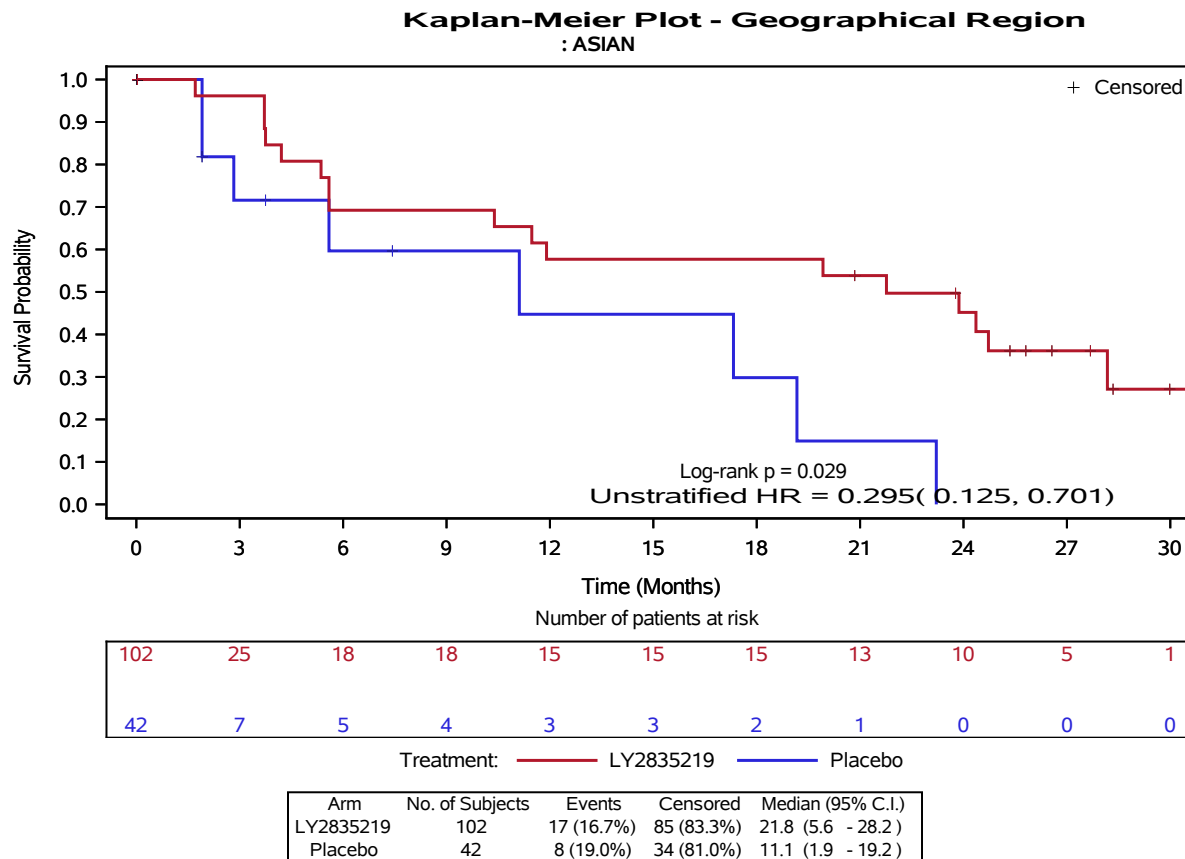
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrbi3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Body Image  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



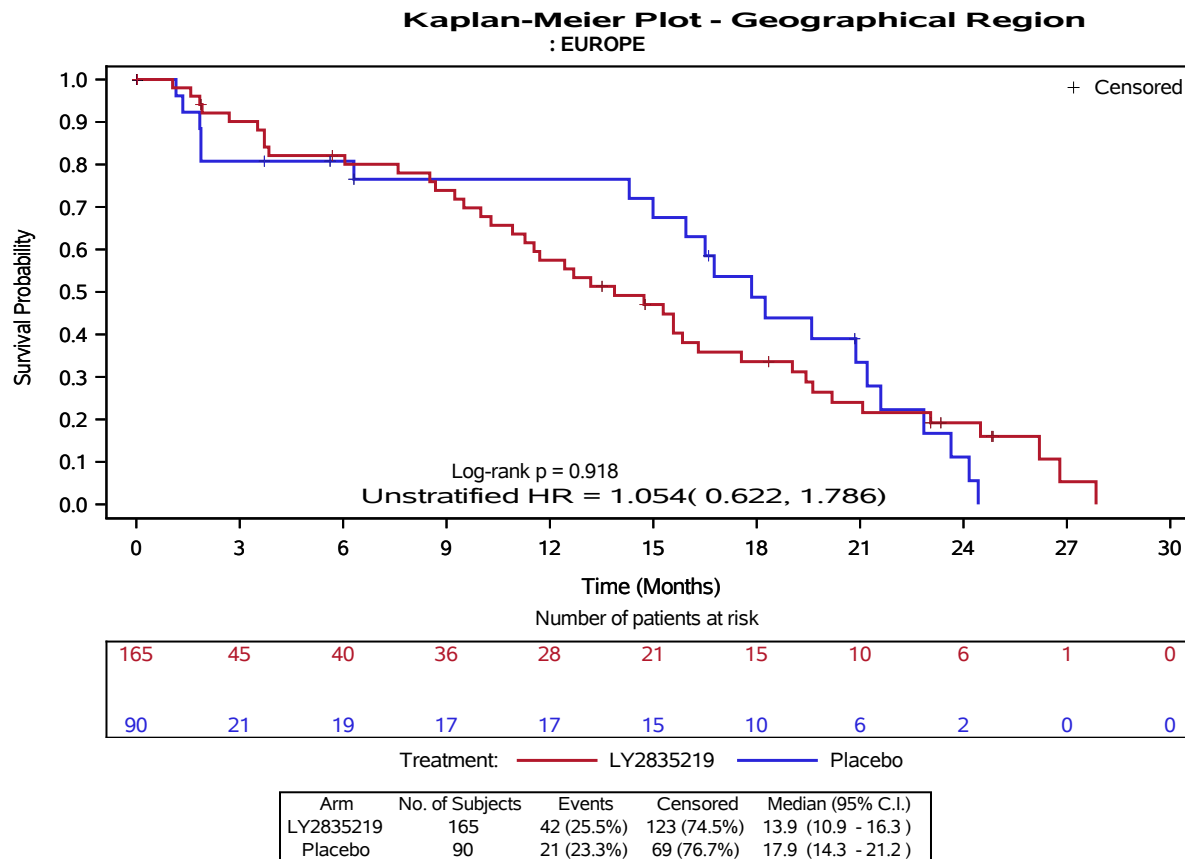
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrbi3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



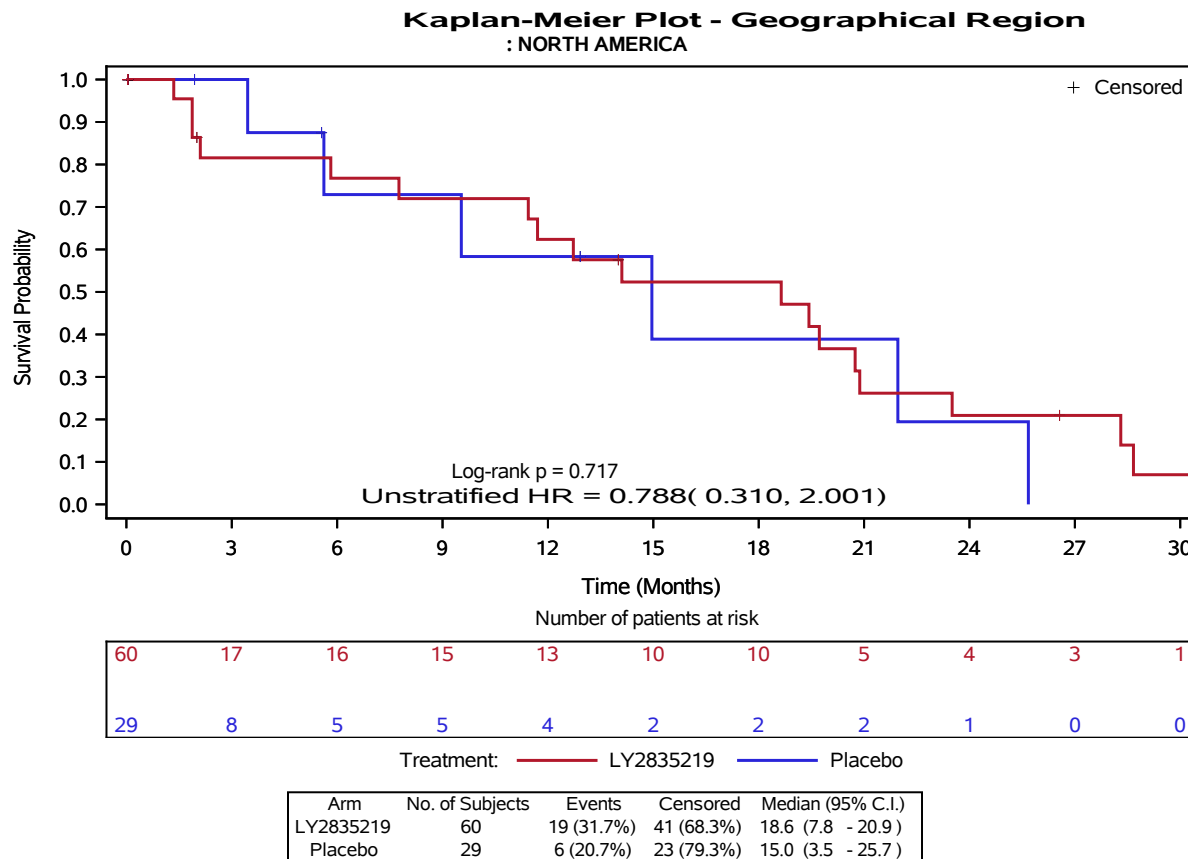
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

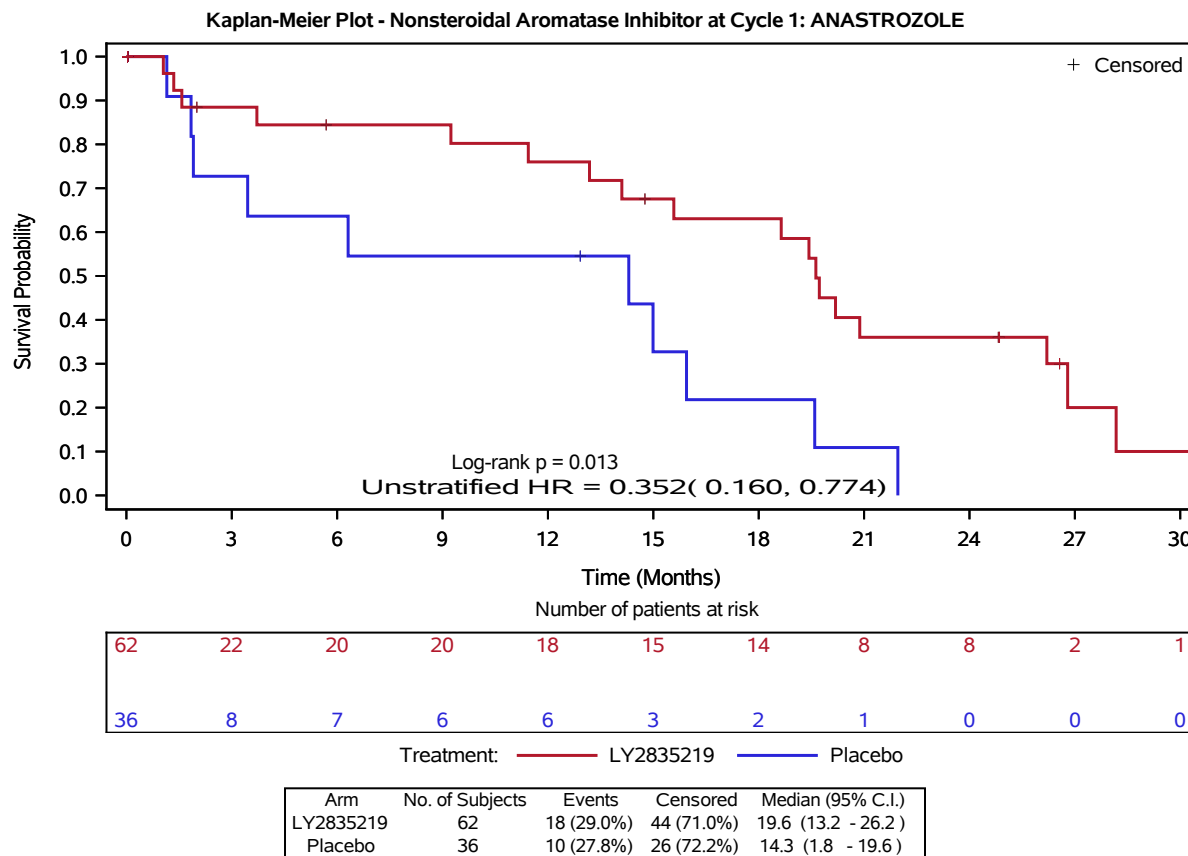
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

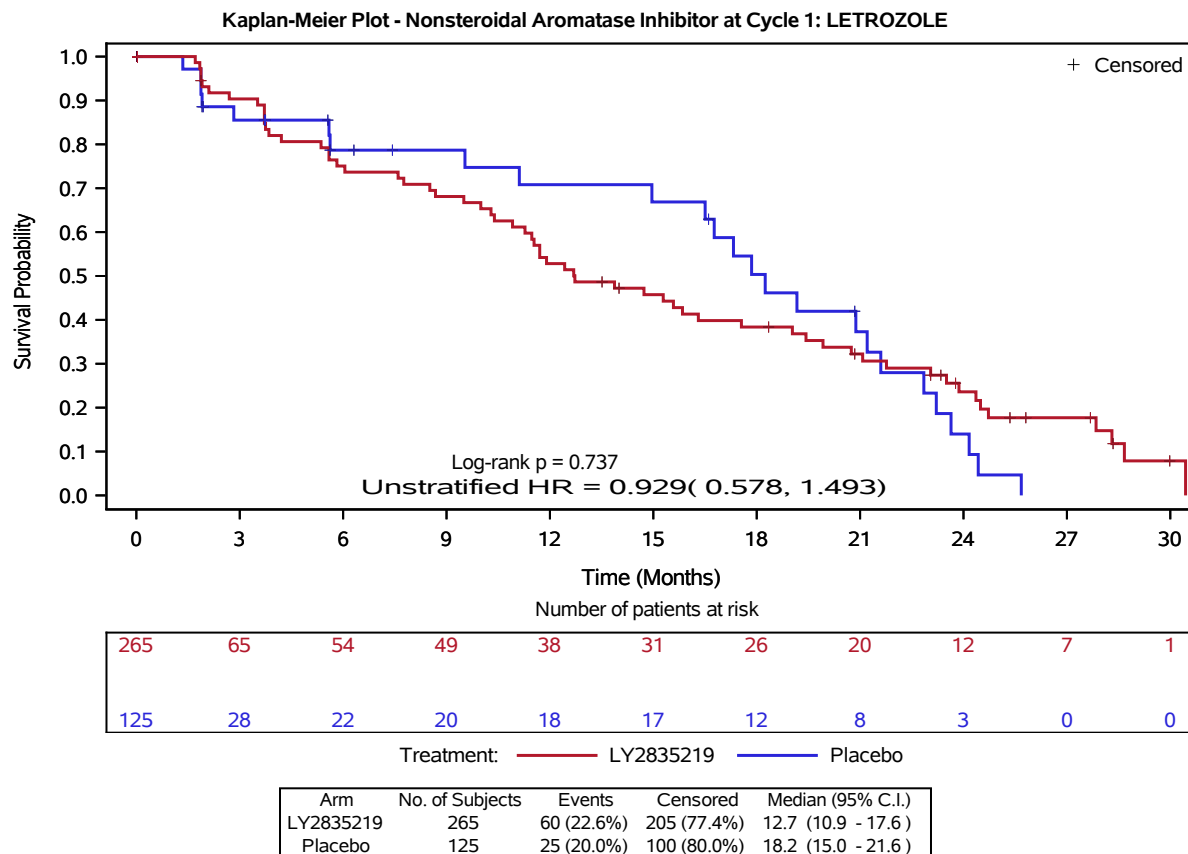


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

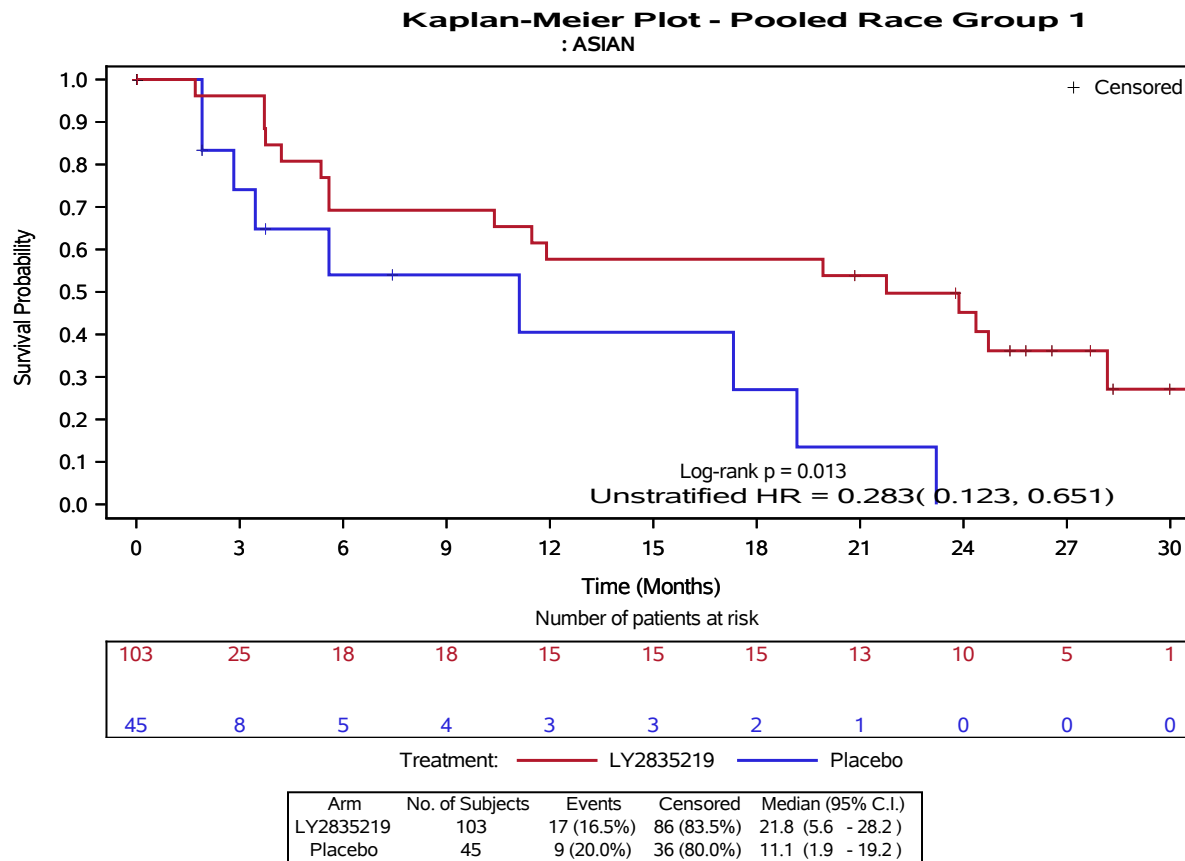
Page 37

08OCT2018:07:10:25  
 PDPM



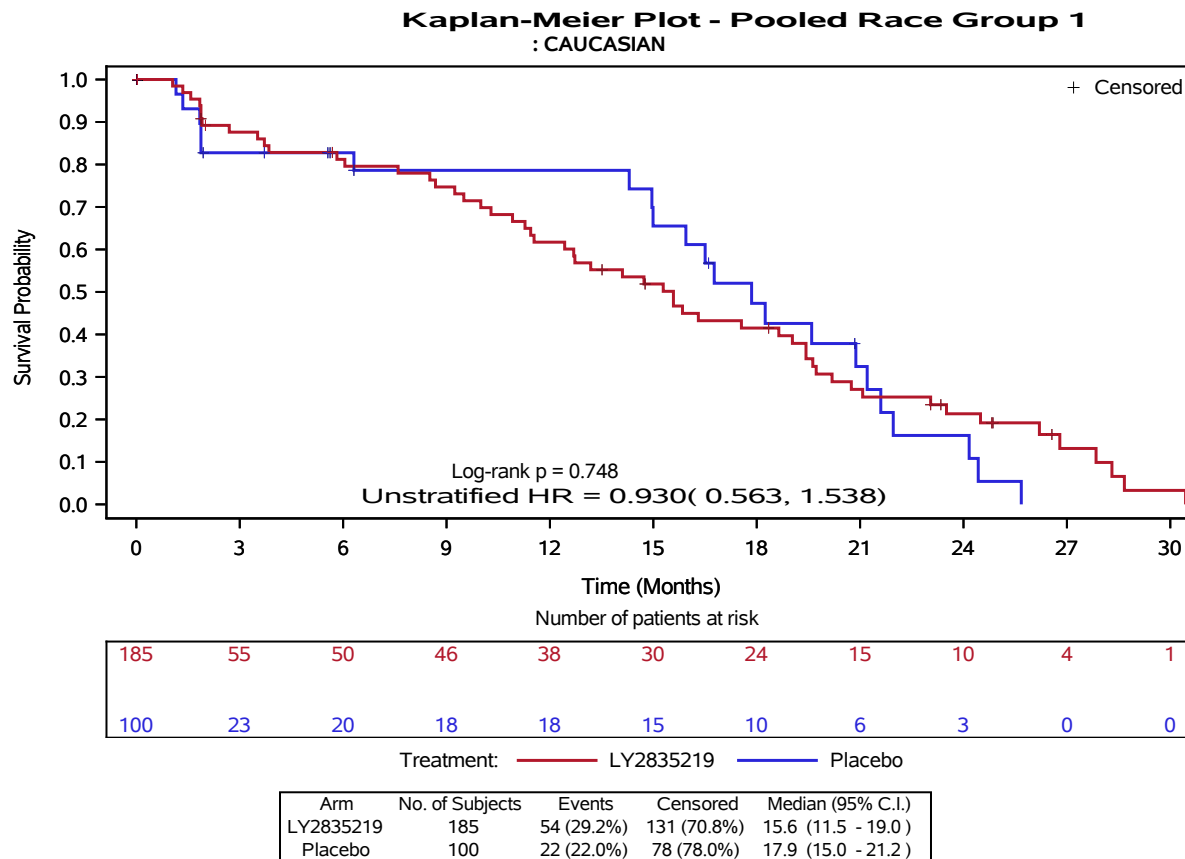
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



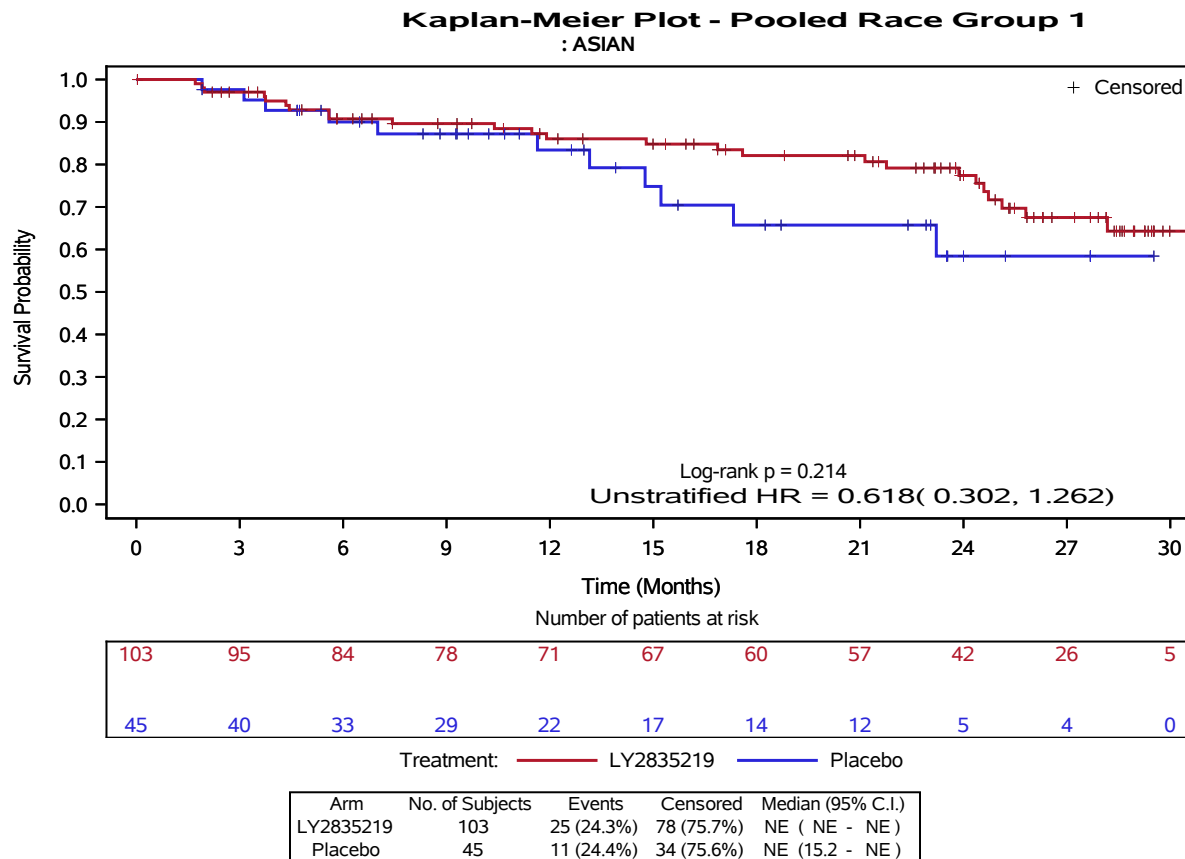
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



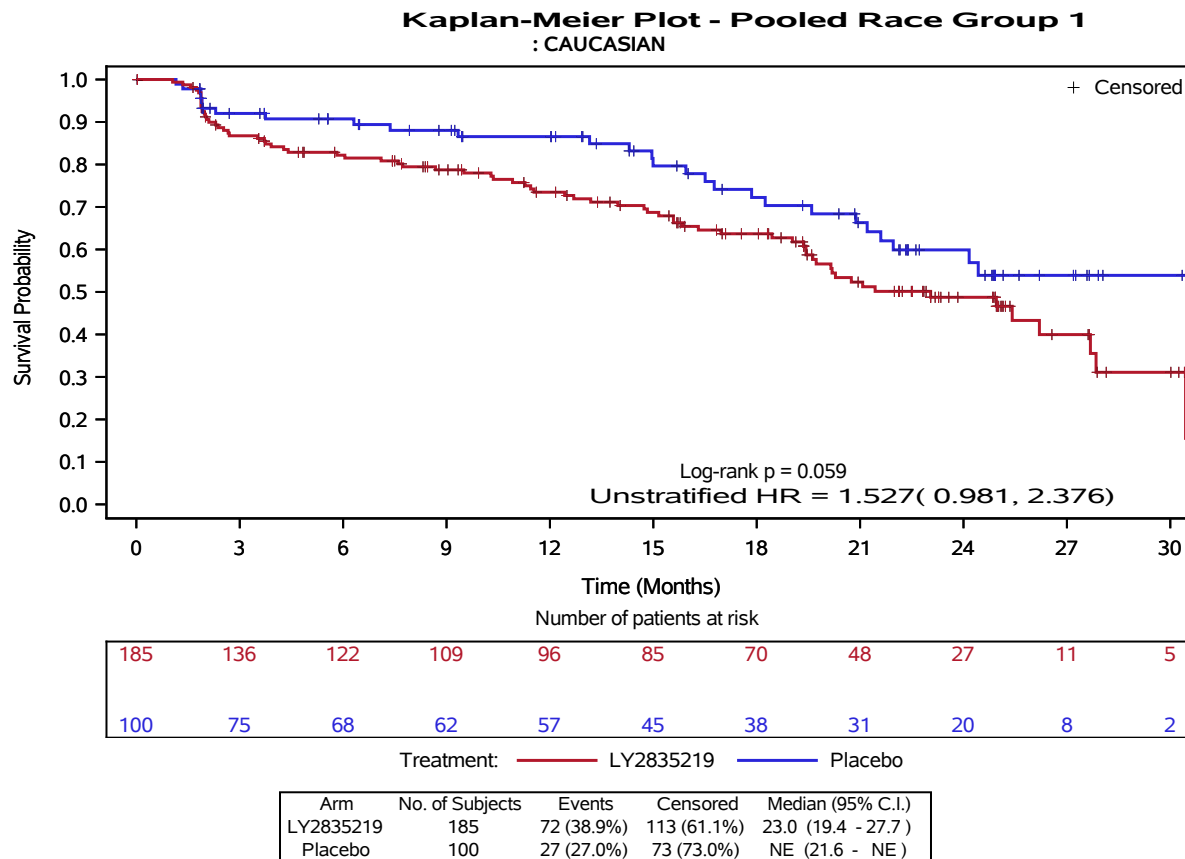
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Sexual Functioning  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



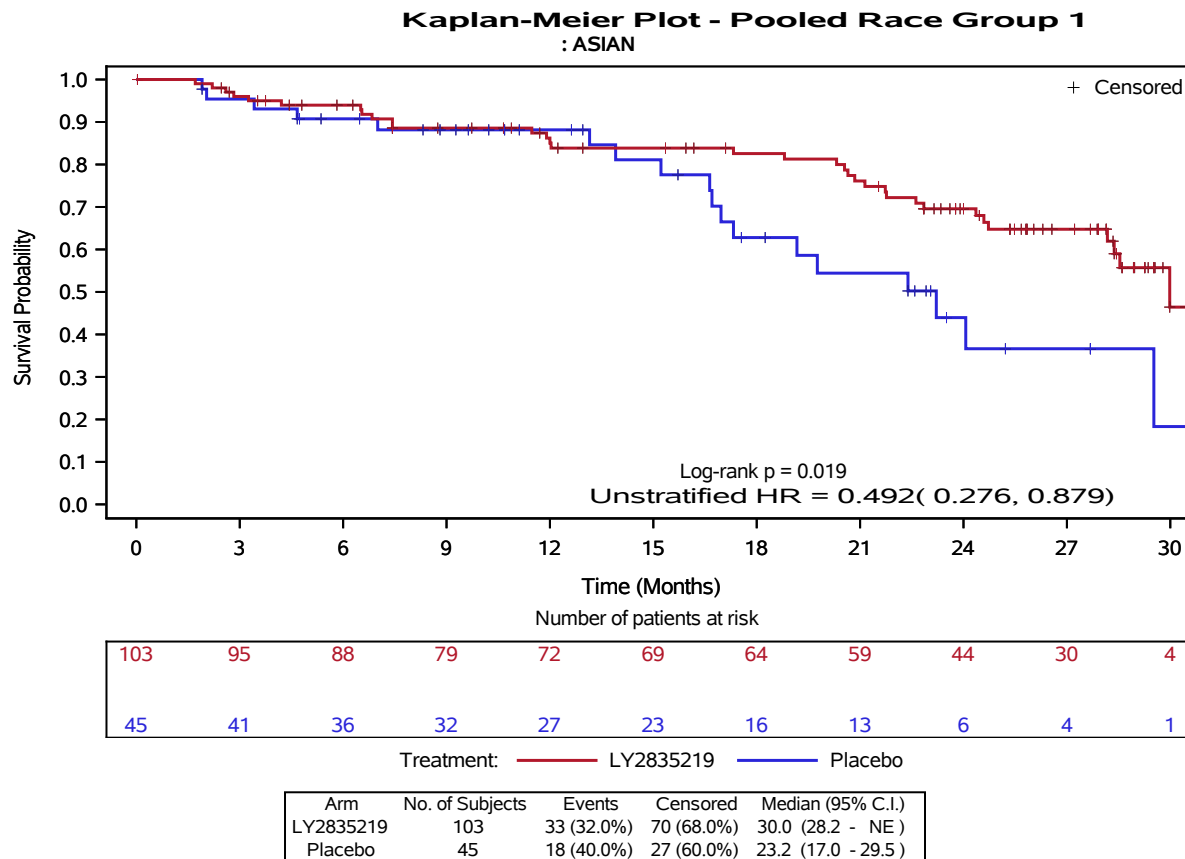
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrsf3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Sexual Functioning  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



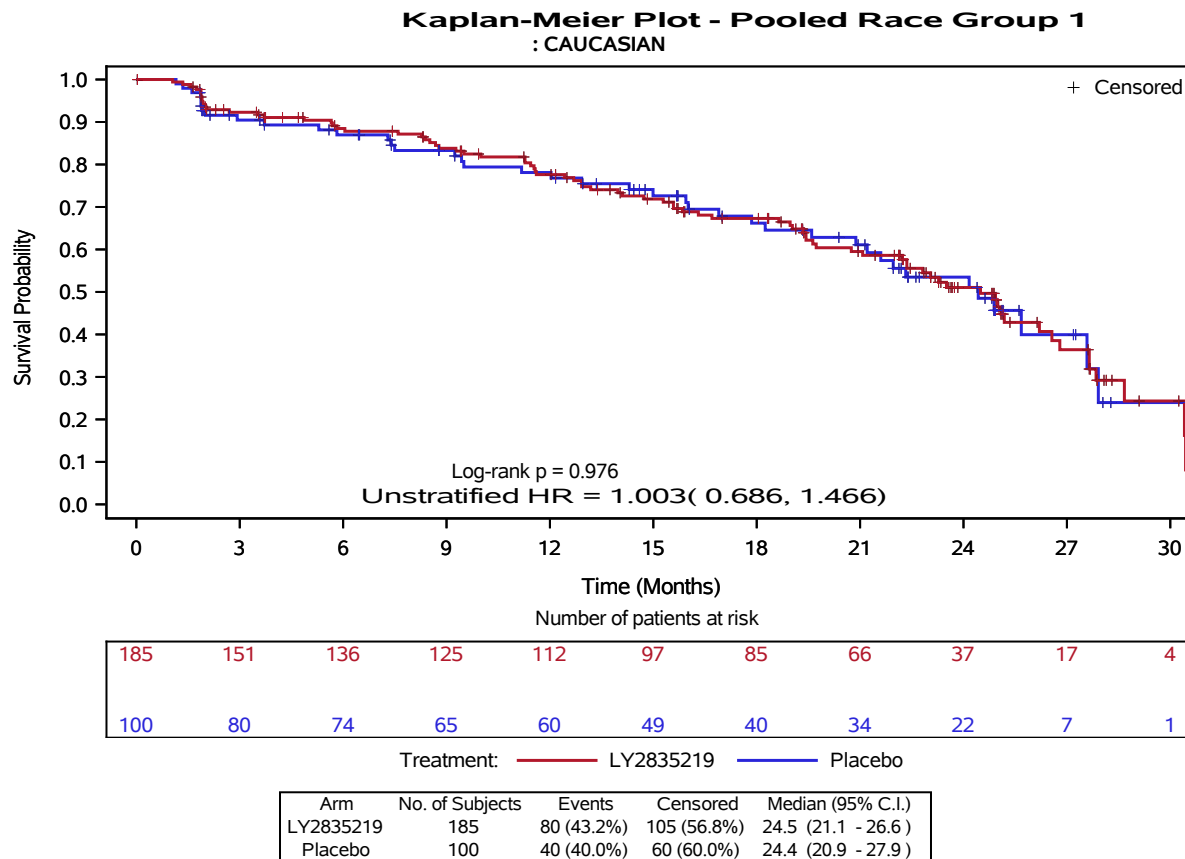
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwbrsf3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Constipation  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwcons3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Constipation  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



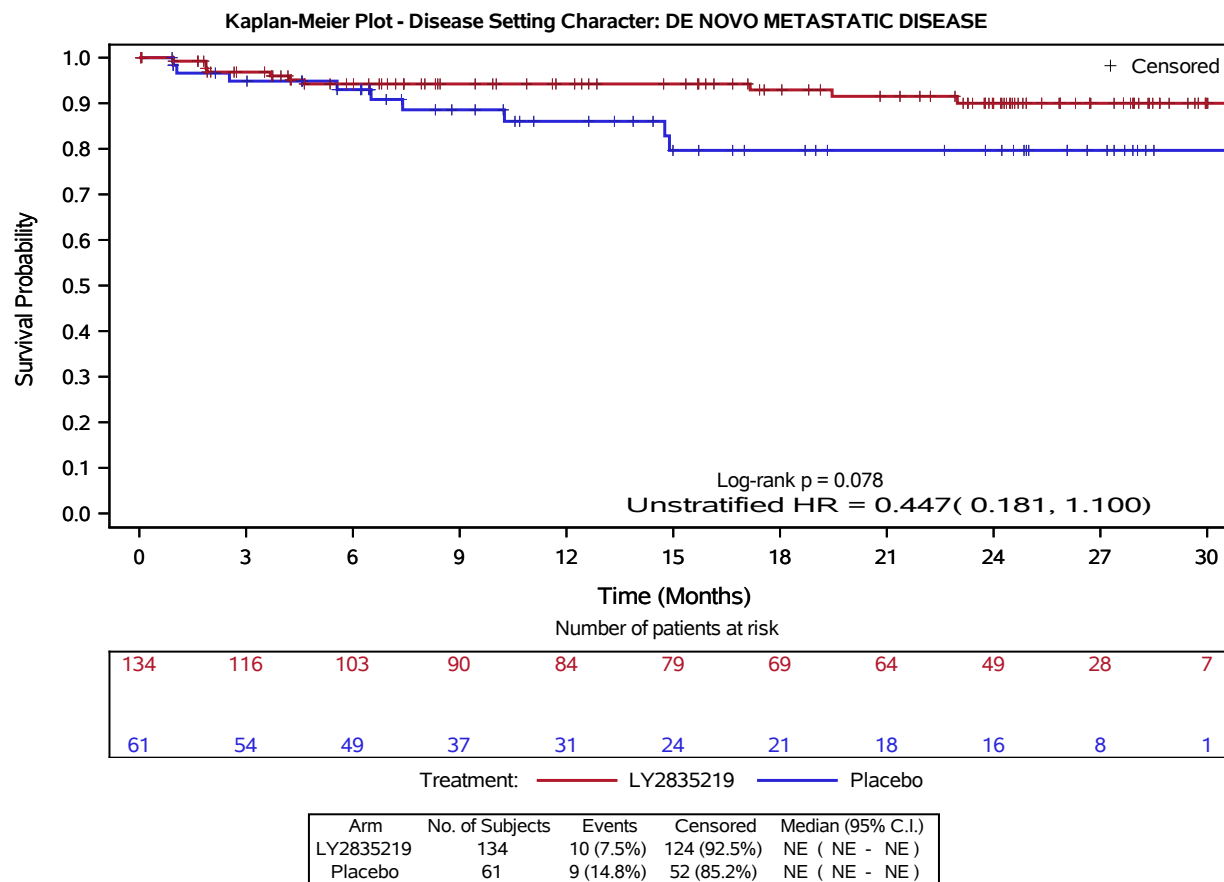
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwcons3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



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

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: ECOG PS >= 2  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 44  
 08OCT2018:07:09:55  
 PDPM

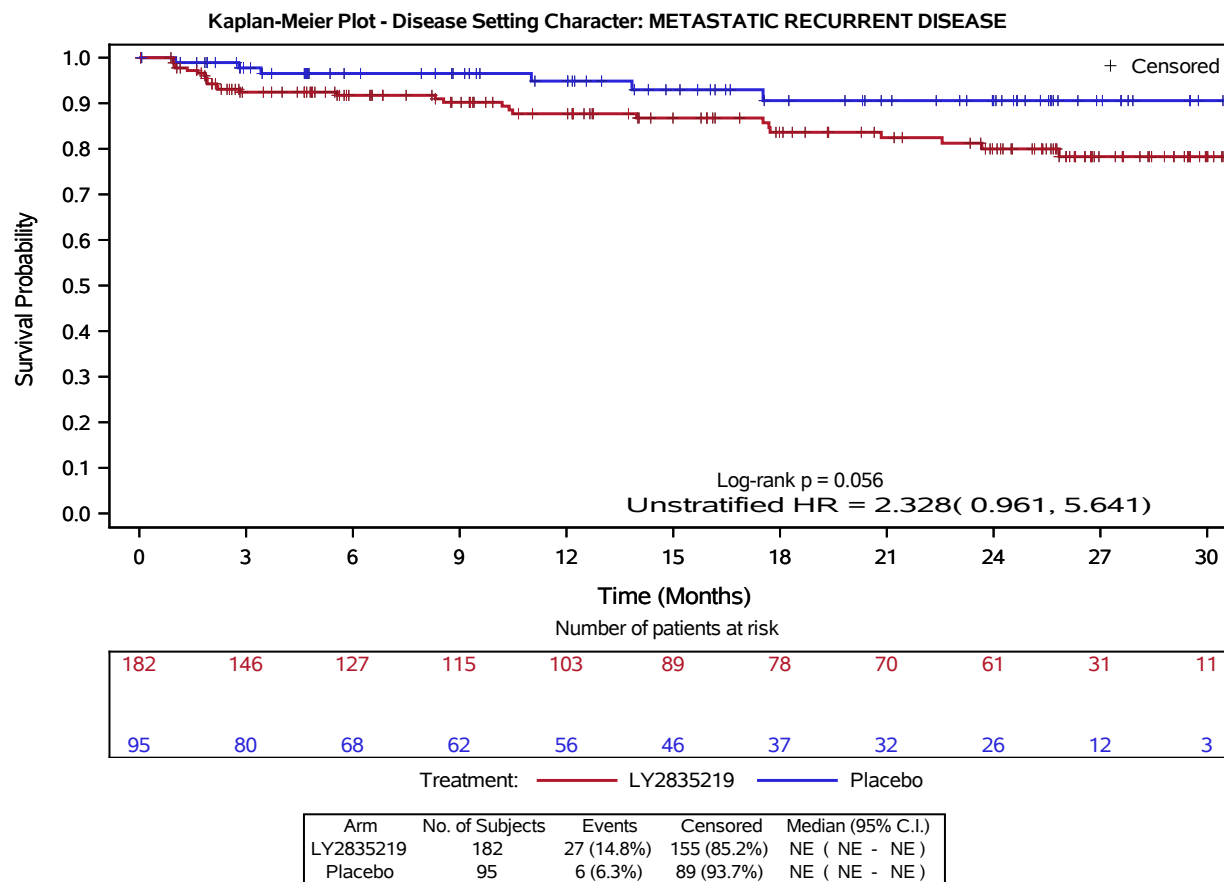


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_ecog\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwecog2\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

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

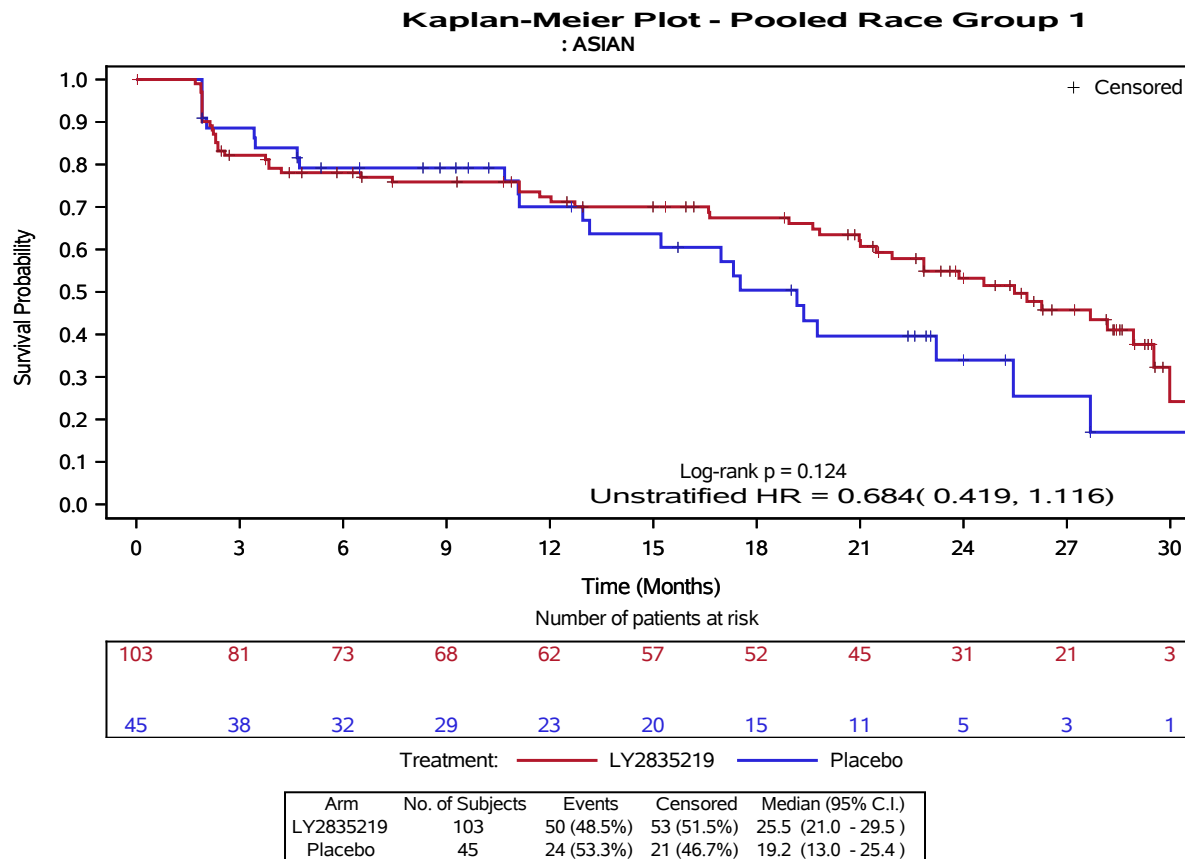
Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: ECOG PS >= 2  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)

Page 45  
 08OCT2018:07:09:59  
 PDPM



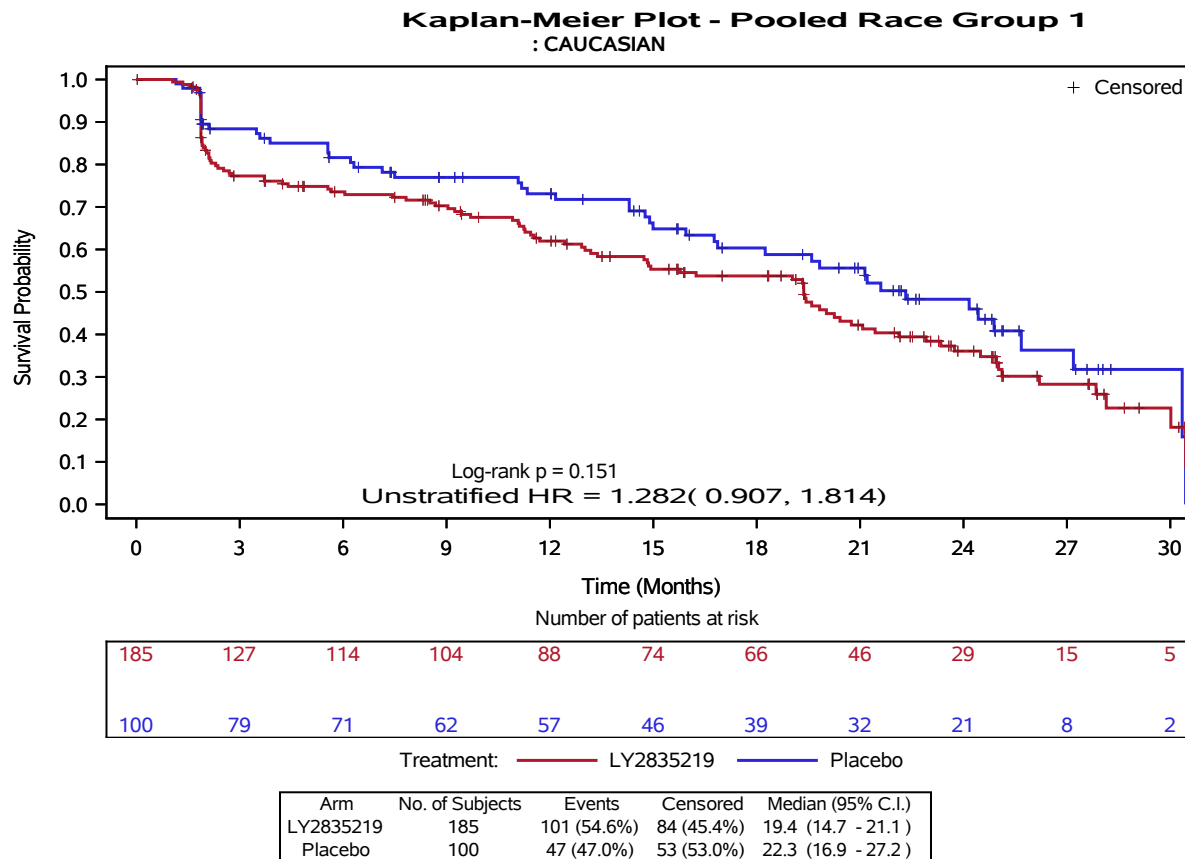
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_ecog\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwecog2\_subgrp\_si\_pop2.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



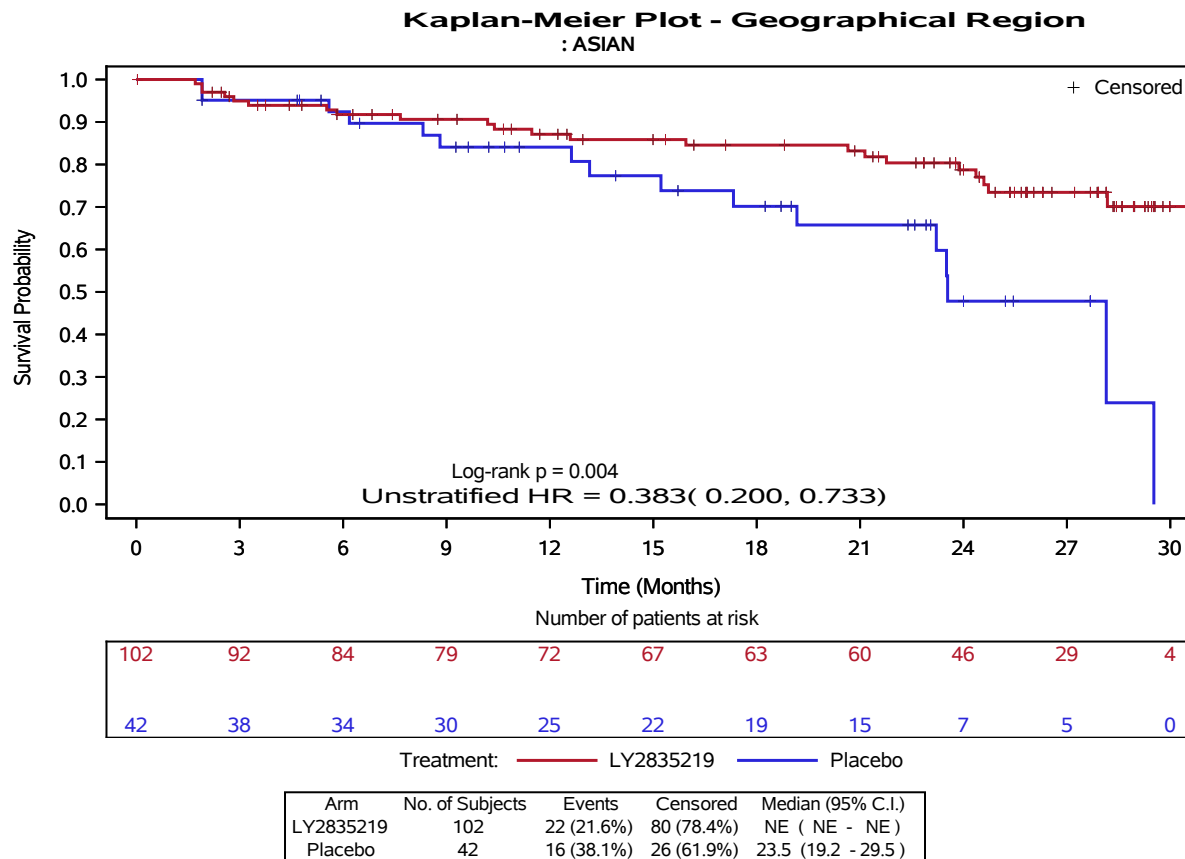
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



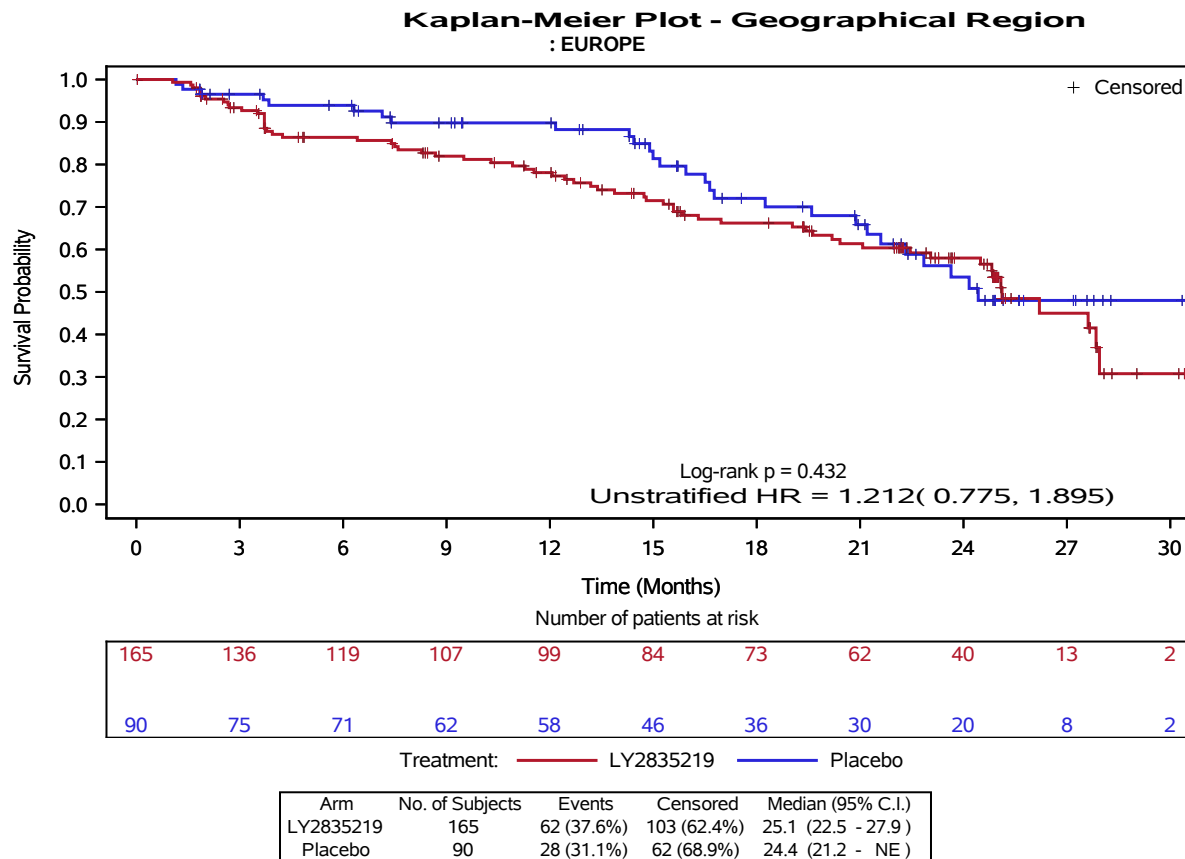
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



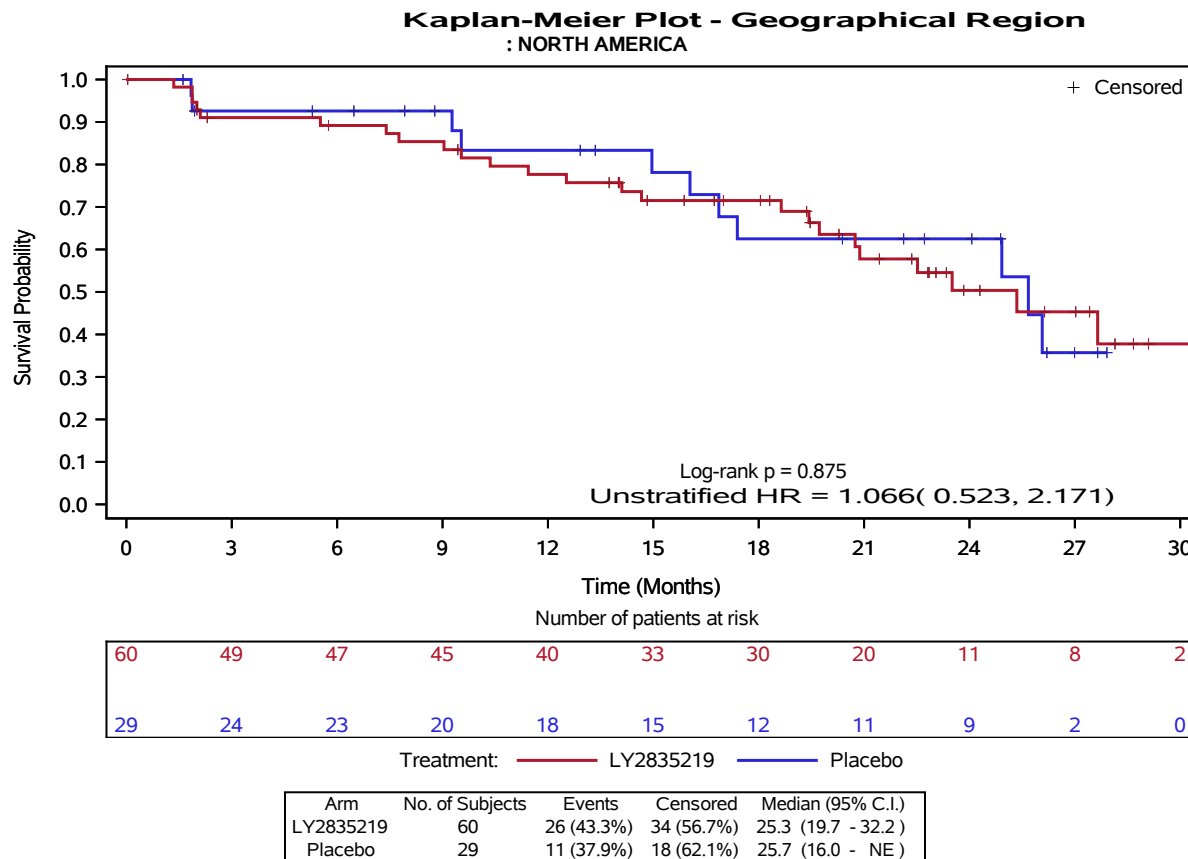
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



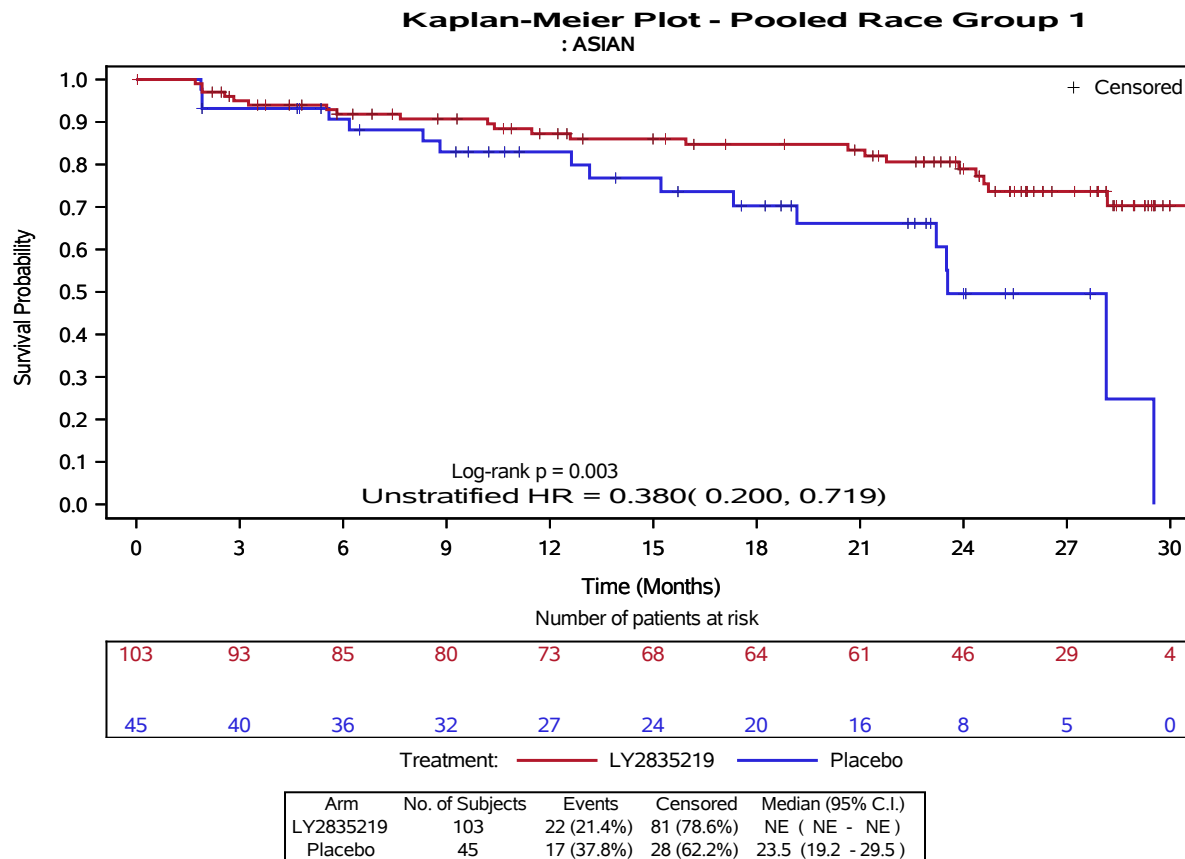
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/

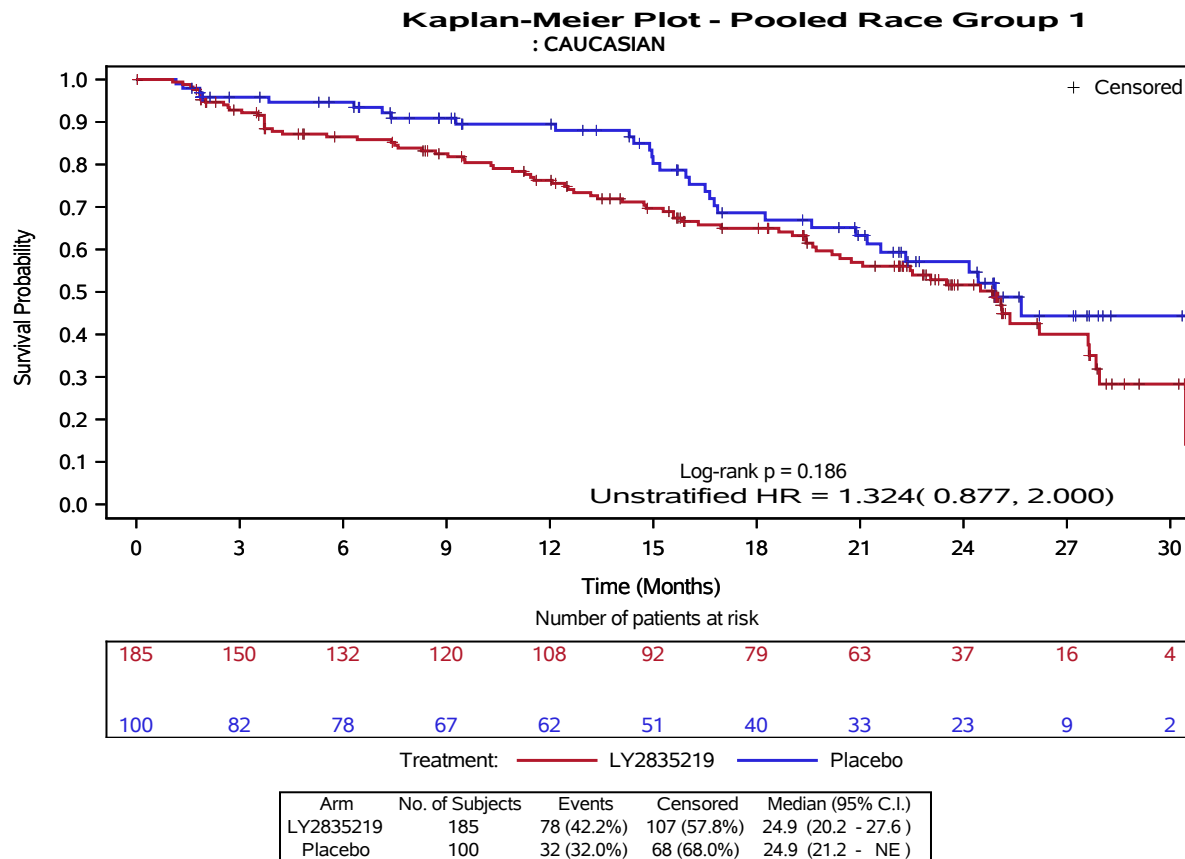
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/



Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Whole Study  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBM  
 CSR2 (Data cutoff: November 03, 2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/output/restricted/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop2\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbm/misc5/data/analysis/restricted/