

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	54
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	58
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	110
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	111
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	111
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	118
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – RCT.....	124
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....	130
4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT.....	144

4.3.1.3.1.6	Gesundheitszustand – RCT	160
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	168
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT	177
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	213
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen	227
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen	227
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Subgruppenanalysen	228
4.3.1.3.2.4	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen	230
4.3.1.3.2.5	Symptomatik – Subgruppenanalysen	234
4.3.1.3.2.6	Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen	239
4.3.1.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen	241
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen	243
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	245
4.3.2	Weitere Unterlagen	251
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	251
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	251
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	251
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	252
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	252
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	255
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	255
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	255
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	256
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	257
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	258
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	258
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	258
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	258
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	258
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	259
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	260
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	260
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	260
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	261
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	292
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	292
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	292

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	293
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	293
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	293
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	295
4.7	Referenzliste.....	295
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		309
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		313
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		316
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		317
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		330
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		340
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse und signifikant interagierende Subgruppen		362

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll und Analysen gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen.....	31
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)	44
Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1).....	45
Tabelle 4-4: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	47
Tabelle 4-5: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte.....	50
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	55
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Postmenopausale Patientinnen (A1 und B1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-2.....	104
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	113
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll.....	117
Tabelle 4-22: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	118
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	124
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie....	130
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomatik	144
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)	147
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)	149
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	150
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....	160

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)	162
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1).....	163
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	164
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	168
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-49: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	177
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 30\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen).....	181
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen).....	188
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen).....	199
Tabelle 4-59: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-60: 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)	207

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-62: 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)	210
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen <i>mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B2)</i>	215
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	219
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen <i>mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)</i>	223
Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i> ..	227
Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	228
Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	228
Tabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	230
Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen <i>mit endokriner Vorbehandlung (Zweitlinie, B1)</i>	232
Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	234
Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1).....	237
Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	239
Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1).....	240
Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i> ..	241
Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	242

Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen <i>ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i> ..	243
Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	244
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	252
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	253
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	253
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	254
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	256
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	256
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	257
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	259
Tabelle 4-88: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B2)	264
Tabelle 4-89: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)	267
Tabelle 4-90: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)	270
Tabelle 4-91: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)	284
Tabelle 4-92: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)	285
Tabelle 4-93: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	287
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	292
Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier	295

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2 330

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2 341

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	35
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib... 89	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	115
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	116
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	116
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	122
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung, A1)	122
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	123
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	127
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	127
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	128
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	134
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	134
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	135
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	137
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	137
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	138

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	141
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) ..	141
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) ..	142
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	142
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1) ..	143
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1) ..	143
Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2.....	339
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	363
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	363
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	364
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	364
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	365
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	365
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	366
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	366
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	367
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	367
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	368
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	368
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	369

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	369
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	370
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	370
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	371
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	371
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	372
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	372
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	373
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	373
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	374
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	374
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	375
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	375
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	376
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	376
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	377
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	377
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	378
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	378
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	379

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	379
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	380
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	380
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	381
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	381
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	382
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	382
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	383
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	383
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2).....	384
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	384
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	385
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	385
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	386
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	386
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	387
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	387

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	388
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	389
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	389
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	390
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	390
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	391
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	391
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	392
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	392
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	393
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	393
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	394
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	394
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	395
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	395
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	396
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	396
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	397
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	397
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	398

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	398
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	399
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	399
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	400
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	400
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	401
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	401
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	402
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	402
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	403
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	403
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	404
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	404
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	405
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	405
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1).....	406
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1).....	406
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	407
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	407
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	408

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	408
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	409
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	409
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)	410
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)	410
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)	411

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
BICR	Verblindeter unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body Mass Index
BPI	Fragebogen Schmerz (Brief Pain Inventory)
BPI-sf	Kurzform des Fragebogens Schmerz (Brief Pain Inventory-short form)
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CIS	Carcinoma in situ
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
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	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
Ggf.	Gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HAS	Gesundheitsbehörde in Frankreich (Haute Autorité de Santé)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
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
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LLT	Lower Level Term
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
NB	Nicht berechnet
NE	Nicht bestimmbar (not estimable)
NFI	National Formulary of India
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer (Non-steroidal aromatase inhibitor)
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
Q12H	Alle 12 Stunden
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)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RT-Analyse-Set	Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
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
U. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
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 erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet [AWG] B)¹.

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

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vom 02.05.2019 für folgende Patientengruppen befristet [1]:

A1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

B1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

B2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

Der Zusatznutzen wurde getrennt nach den oben benannten Patientengruppen abgeleitet. Die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A2) war nicht Bestandteil der Befristung des G-BA, daher werden für diese Population keine Daten vorgelegt. Damit folgt Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) den Vorgaben des G-BA. Neben der Betrachtung nach Linien existiert aus Lillys Sicht und nach Meinung der Fachgesellschaft ebenfalls eine medizinische, biologische und methodische Rationale für eine gemeinsame Betrachtung der Studienpopulation ohne eine Aufteilung nach der Behandlungslinie. In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 02.05.2019 führt der G-BA aus, dass er diese Argumentation grundsätzlich nachvollziehen kann, es jedoch aus den dort genannten medizinischen Gründen nicht als sachgerecht ansieht, die Populationen hinsichtlich der Therapielinie zusammengefasst zu betrachten [1]. Um den hohen therapeutischen Wert der Ergebnisse einzuordnen, ist eine zusätzliche Betrachtung ohne Linienaufteilung wertvoll.

Sowohl als initiale endokrine Therapie als auch bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wählt Lilly die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Fulvestrant. Die Wahl der ZVT steht im Einklang mit der vom G-BA vergebenen ZVT. Zusätzlich wird bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug auf die Vorbehandlung mit Antiöstrogenen vorgenommen (Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2). Fulvestrant kann auch bei prä-/perimenopausalen Frauen als geeignete ZVT angesehen werden, da diese Patientinnen gemäß den aktuellen Behandlungsempfehlungen in der Behandlungspraxis auch mit Fulvestrant behandelt werden (ausführliche Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2).

Nach den aktuellsten verfügbaren Daten (Prognose für 2018) erkranken 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. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate [2; 3] bzw. zwei bis drei Jahre [4] und in Kombination mit Cyclin-abhängigen Kinase (CDK4/6)-Inhibitoren ca. 46 Monate [5]. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane

Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [6]. Nach aktuellem Stand gilt die endokrinbasierte Therapie als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei 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 3B).

Bei Brustkrebspatientinnen hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: Patientinnen mit viszerale Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, reproduktivem System, Ausscheidungs- oder Kreislaufsystem) haben 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. Durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung werden günstigere Metastasierungslokalisationen wie Knochenmetastasen mittlerweile vermehrt verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Metastasen wie Leber- und Hirnmetastasen stattfindet. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenschancen im metastasierten Stadium nicht verbessert hat.

Die Zeit bis zum Progress der Erkrankung unter einer endokrinbasierten Therapie ist bei Patientinnen mit viszerale Metastasen im Vergleich zu Patientinnen ohne viszerale Metastasen kürzer. Insbesondere das Vorliegen von viszerale Metastasen stellt folglich eine wesentliche Herausforderung an die Behandlung dar; mit hohen Anforderungen an eine möglichst gute Wirksamkeit, bei geringer Toxizität ohne negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Für Frauen mit viszerale Metastasen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Daher werden für den besonders patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben auch die Ergebnisse für Patientinnen mit viszerale Metastasen dargestellt. Unabhängig vom Metastasierungsmuster ist eine Optimierung der endokrinen Therapie für alle Brustkrebspatientinnen sinnvoll.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der zulassungsbegründenden 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 (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (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-2.

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 Fulvestrant in Frage kommen: Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für das AWG B war eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

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 Fulvestrant beträgt 500 mg in monatlichen Abständen. Zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis soll eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-245) vom 11.12.2019 die folgenden ZVT für die Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

A)

A1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

A2) Die ZVT bei prä- und perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist:

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder
- Ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden

Diese Population war nicht Bestandteil der Befristung des G-BA, daher werden für diese Population keine Daten vorgelegt.

B)

Die ZVT bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie, ist:

B1) bei postmenopausalen Frauen:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) gekommen ist.

B2) bei prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie:

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
- Im vorliegenden AWG sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen [7].

Die MONARCH-2-Studie und damit das vorliegende AWG B umfasst somit die vom G-BA befristeten Patientenpopulationen A1, B1 und B2.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 des Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 der 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

Randomisierte kontrollierte Studien (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 Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 unstratifizierten 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.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, wurden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich wurde 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-2-Studie), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen 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. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet wurden, wurden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Relevant für das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den subgruppenbildenden Faktor war der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. 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. Traten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auf, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage kommen (AWG B). Es handelt sich bei

AWG B 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-2-Studie eine relevante RCT für das AWG B identifiziert werden.

Die zulassungsbegründende Studie MONARCH-2 ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Eingeschlossen wurden in die Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Die Randomisierung der Studie erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen versus [vs.] nur Knochenmetastasen vs. andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen; Abemaciclib bzw. Placebo wurden zweimal täglich (alle 12 Stunden) oral eingenommen. Die Abemaciclib-Dosis betrug 150 mg. Zusätzlich zu Abemaciclib bzw. Placebo erhielten die Patientinnen 500 mg Fulvestrant (intramuskulär) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus und an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.

Die ursprüngliche Startdosis betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment vom 12. Januar 2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der MONARCH-2-Studie sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits 121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden. Die Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 200 mg erhielten im Median 34 Tage eine Dosierung von 200 mg, bevor die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde, während Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 150 mg eine mediane Behandlungsdauer von 383,6 Tagen hatten. Wegen der kurzen Dauer der Behandlung mit 200 mg unterschied sich die mediane Dosisintensität der Patientinnen, die mit einer Startdosis von 200 mg begonnen hatten, kaum von den Patientinnen, die mit einer Startdosis von 150 mg begonnen hatten (278,9 mg/Tag vs. 272,3 mg/Tag). Da die Abemaciclib-Exposition der Patientenpopulationen nahezu gleich war, wurde nicht erwartet, dass es Unterschiede in den Wirksamkeitsparametern gibt. Diese Annahme wurde anhand von Interaktionstest bestätigt, bei der sich keine Interaktion zeigte.

Für die Population A1 wurden im Gegensatz zum initialen Nutzendossier nach den Vorgaben des G-BA die gemäß Protokoll der MONARCH-2-Studie ausgeschlossenen vollständig endokrin-naiven Patientinnen (44 Patientinnen) mit eingeschlossen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten. Damit folgt Lilly den Vorgaben des G-BA [1].

Insgesamt wurden in der ITT-Population der MONARCH-2-Studie 446 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 223 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Die ITT-Population schloss wie zuvor angeführt die vollständig endokrin-naiven Patientinnen nicht mit ein. Es wiesen 55,8% der Patientinnen der ITT-Population viszerale Metastasen und 26,9% nur Knochenmetastasen auf, 25,3% der Patientinnen hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie und 73,1% eine sekundäre Resistenz.

Bezogen auf die ITT-Population der MONARCH-2-Studie war der Großteil aller Patientinnen postmenopausal: 82,4% (551 Patientinnen). Der Anteil an prä-/perimenopausalen Patientinnen lag bei 17% (114 Patientinnen). Alle prä-/perimenopausalen Patientinnen befanden sich aufgrund einer medikamentösen ovariellen Suppression mit einem Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonist, wie Goserelin, in einem postmenopausalen Status.

Das mediane Alter lag in der ITT-Population der MONARCH-2-Studie bei etwa 60 Jahren (Abemaciclib-Arm 59 Jahre und Placebo-Arm 62 Jahre). Es hatten 59,8% der Patientinnen einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 39,3% einen ECOG-PS von 1 und 0,3% einen ECOG-PS von 2. Es waren 55,8% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer und 32,0% asiatischer Herkunft. 68,3% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa oder Nordamerika. Bei den postmenopausalen Patientinnen war die Mehrheit kaukasischer Herkunft (61,7%, vgl. asiatisch: 25,2%), während prä-/perimenopausale Patientinnen hauptsächlich asiatischer Herkunft waren (65,8%, vgl. kaukasisch: 26,3%).

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-2 beide Behandlungsgruppen (Abemaciclib-Arm und Placebo-Arm) auch innerhalb der einzelnen Patientengruppen (prä-/perimenopausal; postmenopausal) hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-12).

Die Methodik der Zulassungsstudie MONARCH-2 entsprach den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die MONARCH-2-Studie vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wurde getrennt nach Menopausenstatus und Therapielinie 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 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität), Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23 (standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität), Symptomskalen
 - mBPI-sf (Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory)
- 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 ≥ 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 besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant mit Placebo anhand der Studie MONARCH-2 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 4B dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 20.06.2019.

Die Darstellung der Endpunkte bzw. Ergebnisse erfolgt jeweils getrennt nach Menopausenstatus und Therapielinie gemäß den Vorgaben des G-BA. Daraus ergeben sich die folgenden Patientenpopulationen:

- A1: Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Erstlinie)
- B1: Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs und mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie)
- B2: Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs und mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie)

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (20.06.2019) hatten sich in allen Patientengruppen A1 – B2 insgesamt 347 Todesfälle (217 [47%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 130 [55%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet.

Tabelle 4-1: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll und Analysen gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	
Präspezifizierte Analysen gemäß Studienprotokoll*					
<i>ITT</i> ³	211/446 (47,3)	46,72 [39,19;52,24]	127/223	37,25 [34,36;43,20]	0,757 [0,606;0,945], 0,0137
<i>Prä-/Perimenopausal</i> ⁴	25/72 (34,7)	NE [48,76;NE]	19/42 (45,2)	47,31 [35,28;NE]	0,689 [0,379;1,252], 0,251
<i>Postmenopausal</i> ⁴	186/371 (50,1)	43,56 [36,66;51,29]	107/180 (59,4)	35,93 [31,69;41,29]	0,773 [0,609;0,980], 0,032
Analysen gemäß der G-BA Teilpopulationen**					
<i>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B2)</i>	8/26 (30,8)	NE [38,96;NE]	9/20 (45,0)	45,83 [27,16;NE]	0,546 [0,206;1,445], 0,2165
<i>Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)</i>	123/246 (50,0)	43,96 [37,78;51,65]	68/128 (53,1)	37,25 [33,04;48,89]	0,819 [0,608;1,102], 0,1862
<i>Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)</i>	66/144 (45,8)	48,82 [35,18;NE]	44/66 (66,7)	34,78 [28,83;41,29]	0,667 [0,455;0,977], 0,0365
Datenschnitt: 20.06.2019					
* Hierbei handelt es sich um die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen (n=44).					
** Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: Für die ITT-Population wird gemäß Protokoll und CSR die stratifizierte Analyse angegeben; 4: Für die im Vergleich zur ITT-Populationen fehlenden Patientinnen lagen keine Angaben zum Menopausenstatus vor.					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht					

Betrachtet man die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der ITT-Population der MONARCH-2-Studie sowie die dazugehörige Subgruppenanalyse der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zeigen sich hier positive und zum Teil statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. So weisen die Ergebnisse für die ITT-Population gesamt einen statistisch signifikanten Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant auf; das mediane Überleben verlängert sich hier um ca. 9,4 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], $p=0,0137$). In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], $p=0,032$), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt.

Die Ergebnisse der durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen zeigen folgendes Bild: Für die Population der postmenopausalen Patientinnen war sowohl bei den Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie als auch bei den Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die mediane Überlebenszeit in allen Behandlungsarmen erreicht. Bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie besteht ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, was sich in einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 14,0 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], $p=0,0365$). Bei den postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich ein numerischer Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant; das mediane Überleben verlängert sich um 6,7 Monate (HR [95%-KI]: 0,819 [0,608;1,102], $p=0,1862$). In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da das mediane Überleben unter Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht wurde.

Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verlängerung des Überlebens [10].

Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation. Therapeutisch relevant ist allerdings folgender positiver Sachverhalt zu beachten: Wie bereits zuvor beschrieben, hat die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Brustkrebspatientinnen. Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben, weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine schlechte Prognose auf und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht.

Die Patientengruppe mit viszerale Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,467 [0,283;0,769], $p=0,002$). Dabei handelt es sich um einen Zugewinn im Überleben um 21 Monate bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie und viszerale Metastasen. Patientinnen mit viszerale Metastasen gelten derzeit als schwer therapierbar und haben somit eine deutlich schlechtere Prognose ihres Krankheitsverlaufs. Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Überlebens für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen und vorangegangener endokriner Therapie.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (20.06.2019) lässt sich in der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie kein Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben quantifizieren.

Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie dagegen ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer. Dies zeigt sich nicht nur in den Ergebnissen der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, sondern bestätigt sich in den Ergebnissen der ITT-Population der MONARCH-2-Studie, insbesondere ebenfalls für die postmenopausalen Patientinnen.

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 [11].

Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [12; 13].

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zeigte sich in der MONARCH-2-Studie in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,372 [0,181;0,766], $p=0,0055$). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens beträgt 28,21 Monate vs. 9,67 Monate unter Placebo+Fulvestrant. Dies entspricht einer Verlängerung um 18,5 Monate und damit nahezu dem Dreifachen.

Bei den postmenopausalen Patientinnen war in beiden Populationen das mediane progressionsfreie Überleben statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant verlängert (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,596 [0,467;0,761], $p<0,0001$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,476 [0,344;0,659], $p<0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 bzw. 16,14 Monate gegenüber 11,08 bzw. 6,84 Monaten unter Placebo+Fulvestrant (Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung bzw. Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung).

Aus dem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression; für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung und für postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant 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. Für die Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie sowie der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer 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 (sogenanntes progressionsfreies 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 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 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).

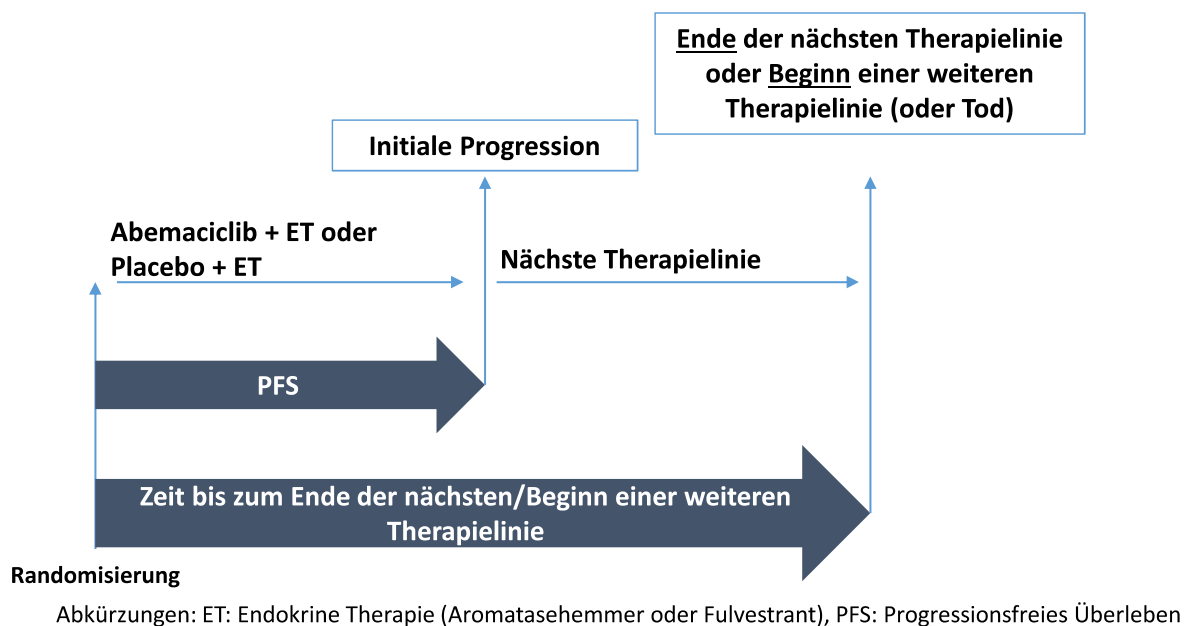


Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung war der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,410 [0,193;0,873], p=0,0167).

Die Ergebnisse für diesen Endpunkt waren in beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,750 [0,581;0,969], $p=0,0272$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,560 [0,402;0,779], $p=0,0005$).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie kann für beide Populationen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT abgeleitet werden.

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 in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,271 [0,122;0,601], $p=0,0006$) war statistisch signifikant für den Abemaciclib+Fulvestrant-Arm. In den Populationen der postmenopausalen Patientinnen waren die Ergebnisse für beide statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], $p=0,0175$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], $p<0,0001$).

Diese Ergebnisse bestätigten sich jeweils für die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie; bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie war der Unterschied jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Es zeigte sich dennoch ein Trend zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population.

Der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die postmenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer erheblichen Vermeidung von Nebenwirkungen. Bestätigt wird dieser Vorteil durch die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen „Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie“. Diese Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussage, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt.

Das Resultat zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist von besonderer Relevanz, da Patientinnen, die im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium zuvor bereits einmal eine Chemotherapie erhalten hatten, von der Aufnahme in die Studie MONARCH-2 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur **erstmaligen** Gabe einer Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. Für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. Für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

Symptomatik

Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel.

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) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie dem mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23) der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigten sich vor allem Vorteile.

- 1) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Die Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) zeigte für die Population B2 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,210 [0,047;0,932], $p=0,026$). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab zudem einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,311 [0,094;1,028], $p=0,045$).

- 2) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1)

Für die Population A1 zeigte sich bezüglich der Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,526 [0,308;0,900], $p=0,017$). Ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant war die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) (HR [95%-KI]: 0,542 [0,349;0,843], $p=0,006$). Auch bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich (EORTC-QLQ-BR23) und Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23) zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], $p<0,001$ bzw. HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], $p=0,020$). In der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population (HR [95%-KI]: 2,134 [1,213;3,753], $p=0,007$).

- 3) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) war für die Population B1 statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,491 [0,280;0,859], $p=0,011$). Bei der Skala Schmerz (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile (HR [95%-KI]: 0,485 [0,294;0,802], $p=0,004$).

In allen anderen Skalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend ergab sich bei allen Populationen lediglich in einer Skala (EORTC-QLQ-C30 Diarrhö) ein Nachteil für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie. Dem gegenüber standen mehrere Vorteile für die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant: Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ergab sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der EORTC-QLQ-C30 Skala Verstopfung sowie der EORTC-QLQ-BR23 Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie. Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in den EORTC-QLQ-C30 Skalen Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen sowie in den EORTC-QLQ-BR23 Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich. Die EORTC-QLQ-C30 Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz wiesen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie auf.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von Symptomen der Erkrankung. Sowohl für die postmenopausalen Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung als auch für diejenigen mit endokriner Vorbehandlung zeigt sich der Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik:

Im Endpunkt Symptomatik ergibt sich für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung gemäß AM-NutzenV in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung.

Für postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung und für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Gesundheitszustand

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

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) lagen in einzelnen Patientengruppen Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung trat ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], p=0,016). In den weiteren Populationen war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Bei der VAS des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,580 [0,398;0,845], p=0,004). Eine weitere Analyse unter Verwendung einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestätigte die statistisch signifikanten Vorteile in derselben Population (HR [95%-KI]: 0,581 [0,395;0,853], p=0,005).

Der beobachtete Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des Brustkrebses eine wichtige Bedeutung zugemessen. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) und EORTC-QLQ-BR23 (vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben. Es lagen in diesem Endpunkt ausschließlich Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vor:

Bezüglich der Skala soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,576 [0,385;0,863], $p=0,007$).

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich jeweils Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,633 [0,400;1,000], $p=0,049$ bzw. HR [95%-KI]: 0,468 [0,272;0,806], $p=0,005$ bzw. HR [95%-KI]: 0,536 [0,314;0,916], $p=0,021$).

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

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie zeigt sich dieser Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Unerwünschte Ereignisse

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für alle Populationen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (je nach Population zwischen 97,9 und 100,0% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu Werten zwischen 89,4 und 95,7% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,962 [1,168;3,295], p=0,009). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den weiteren Populationen; hier lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für alle Populationen (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie, postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 5,753 [1,941;17,059], p<0,001 bzw. HR [95%-KI]: 3,391 [2,372;4,848], p<0,001 bzw. HR [95%-KI]: 2,611 [1,627;4,192], p<0,001). Dieses erhöhte Risiko schlug sich jedoch nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines kompletten Behandlungsabbruches nieder –in allen Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für das Auftreten von Abbrüchen mindestens eines der beiden Medikamente war das Risiko in den beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen jedoch unter Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant höher (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 3,499 [1,587;7,716], p<0,001; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 6,487 [1,552;27,116], p=0,003).

In den Subgruppenauswertungen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie war das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis signifikant höher als im Vergleichsarm.

In allen betrachteten Patientengruppen war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades bzw. für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 ebenfalls signifikant erhöht. Behandlungsabbrüche mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm bei postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für die prä-/perimenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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 bzw. Symptomatik, diese besserte sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung zur Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [14]. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur [4; 15; 16].

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Tabelle 4-2) wird in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: -	Mortalität: -
Morbidität: Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität: -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: -	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

Für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (siehe Tabelle 4-3) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: -	Mortalität: -
<p>Morbidität:</p> <p>Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Armbereich Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung um 7 Punkte) Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung um 10 Punkte) Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Morbidität:</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Diarrhö Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -</p>
<p>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: -</p> <p>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -</p>	<p>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Tabelle 4-4) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Mortalität: -
Morbidität: Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Schmerz Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität: -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 körperliche Funktion Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
<p>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: -</p> <p>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -</p>	<p>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p>Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</p>	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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 [14].

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 (Nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers).

AWG B: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Vorliegendes Modul).

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) – jeweils getrennt nach Menopausenstatus – im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zu objektiver Progression bzw. Tod
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	Zeit bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. Tod
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bzw. Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie
Symptomatik: EORTC-QLQC30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“	Zeit bis zur Verschlechterung
Gesundheitszustand: ECOG-PS	Zeit bis zur Verschlechterung
EQ-5D VAS	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskalen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Endpunkt	Auswertung
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch bzw. Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente)
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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form); QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala	

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-245) vom 11.12.2019 die folgenden ZVT für die Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs [7]:

Prä- und perimenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.
- nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Postmenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- nach vorangegangener endokriner Therapie: eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Everolimus in Kombination mit 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 wieder [7].

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

Basis für die europäische Zulassung des AWG B war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL). Die Studie MONARCH-2 untersucht Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs².

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie Knochen [18-20]. 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, reproduktivem System, Ausscheidungs- oder Kreislaufsystem) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [19; 21; 22]. Brustkrebspatientinnen mit viszeralen Metastasen (wie z. B. Lunge oder Leber) weisen ein kürzeres Überleben auf als Patientinnen mit anderen Metastasen (wie z. B. Knochenmetastasen) [21; 22]. So beträgt z. B. zu Beginn der Erstlinien-Therapie das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung mit oder ohne Knochenmetastasen aus dem deutschen TMK-Register 28 Monate und 38 Monate bei Patientinnen mit nicht-viszeralen Metastasen mit oder ohne Knochenmetastasen bzw. 54 Monate bei Patientinnen mit ausschließlich Knochenmetastasen [6]. Ein ähnliches Bild zeigt eine in acht Kliniken in den Niederlanden durchgeführte Studie: hier überlebten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszeralen Metastasen im Median 15,7 Monate, Patientinnen mit Metastasen in Knochen dagegen im Median 39,3 Monate [19]. Ebenso wiesen in einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank in

² Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30. März 2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie behandelt wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen 17. Eli Lilly and Company 2019. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report Addendum for the Interim Overall Survival Analysis.

den Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Patientinnen mit initialen Knochenmetastasen bessere 5-Jahres-Überlebensraten (22,8%) auf im Vergleich zu Patientinnen mit initialen Hirn- (12%), Leber- (12,5%) oder Lungenmetastasen (16,8%) [23]. Auch das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei Patientinnen mit viszerale Metastasen erhöht [24]. Sind nur Knochen von Fernmetastasen betroffen, kann von einem relativ günstigen Krankheitsverlauf ausgegangen werden [15; 16].

Hinzu kommt, dass bei Patientinnen mit viszerale Metastasen beobachtet werden konnte, dass der klinische Nutzen und die Zeit bis zum Progress der Erkrankung unter einer endokrinen Therapie geringer ist im Vergleich zu Patientinnen ohne viszerale Metastasen [24; 25]. So lag z. B. die klinische Nutzenrate bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs mit viszerale Metastasen unter der Zweitlinien-Therapie mit Anastrozol bei 31,4%, bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen bei 51,8% [24]. Das Vorliegen von viszerale Metastasen stellt eine wesentliche Herausforderung an die Behandlung dar; mit hohen Anforderungen an eine möglichst optimale Wirksamkeit, eine geringe Toxizität und einen minimalen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen [26].

Untersuchungen des Tumorregisters München haben ergeben, dass eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden hat. Günstigere Metastasierungslokalisationen wie die Knochen werden durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Metastasen wie Leber- und Hirnmetastasen stattfindet [21]. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit im metastasierten Stadium nicht verbessert hat [27]. Für Frauen mit viszerale Metastasen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Durch die Verwendung einer endokrinen Therapie kann bei diesen Patientinnen der Einsatz einer Chemotherapie mit den verbundenen Toxizitäten verzögert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslage für Patientinnen mit viszerale Metastasen oder Knochenmetastasen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Gesamtüberleben bei signifikanten Daten 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 Fulvestrant in Frage kommen: Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [14].

Intervention

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

Die in der FI empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [14]. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg in monatlichen Abständen [28]. Zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis soll eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Gespräch vom 11.12.2019 [7] wurde für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium Tamoxifen in Kombination mit Ausschaltung der Ovarialfunktion bzw. nach vorangegangener endokriner Therapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als ZVT festgelegt [7].

Lilly folgt hinsichtlich der Wahl der ZVT formal dem G-BA und sieht jedoch für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie neben Tamoxifen Fulvestrant als geeignete ZVT an. Für prä-/perimenopausale Frauen nach vorangegangener Therapie sieht Lilly Fulvestrant als geeignet an, um die vom G-BA vergebene ZVT „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ abzubilden (ausführliche Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.2.1), Fulvestrant wird daher als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der prä-/perimenopausalen Frauen herangezogen. Für postmenopausale Frauen wurde vom G-BA sowohl als initiale endokrine Therapie wie auch nach vorangegangener Therapie eine endokrine Therapie mit Fulvestrant als eine ZVT-Option zur Behandlung des Hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs genannt und wird entsprechend als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der postmenopausalen Frauen herangezogen [7].

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [10; 29] 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 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patientenpopulation	Frauen mit Hormonrezeptorpositivem, 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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Intervention	Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß FI [14]	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Intervention
Vergleichstherapie	<p>1) Bei prä-/perimenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion sowie Fulvestrant - Letrozol - nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes <p>2) Bei postmenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als initiale endokrine Therapie: Fulvestrant - nach vorangegangener endokriner Therapie: Fulvestrant 	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Vergleichstherapie
Endpunkte	<p>Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der folgenden Kategorien werden berichtet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	Keine RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
Publikationstyp	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 0, 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 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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 (www.clinicaltrials.gov), ICTRP (Suchportal der WHO: apps.who.int/trialsearch), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte 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 0, 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen (Median: 13 28-Tage-Zyklen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm vs. 9 28-Tage-Zyklen im Placebo+Fulvestrant-Arm) [17] wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich wurden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-Rank-p-Wert <0,05), wird das KI herangezogen. Alle Analysen erfolgen unstratifiziert.

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 für die 3 Populationen getrennt nach Menopausenstatus und nach Therapielinien unter Heranziehen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben:
 - 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
 - mBPI-sf
 - 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 ≥ 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 mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation).

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war ein sekundärer Endpunkt der MONARCH-2-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-2-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 [12; 13; 30; 31].

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

Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate [2; 3] bzw. zwei bis drei Jahre [4] und in Kombination mit Cyclin-abhängigen Kinase (CDK4/6)-Inhibitoren ca. 46 Monate [5]. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [6].

Aufgrund des relativ langen medianen Überlebens von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten diese Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung i. d. R. mehrere Therapielinien (im Mittel ≥ 5) [32]. 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 [12]. 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 [4; 15; 16].

Morbidität

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich ein Patient mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs befindet, werden in klinischen Studien der Onkologie neben dem Endpunkt Mortalität insbesondere auch Endpunkte zur Morbidität berücksichtigt. Das Erfassen von Morbiditätsendpunkten ermöglicht die Darstellung und Quantifizierung der durch die Erkrankung bedingten Beschwerden, Komplikationen und Folgebehandlungen [13; 33].

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 [12; 34]. So auch in der Studie MONARCH-2 (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 [35]. 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 [31]. Dem steht entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumorsprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression

unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, selbst wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [33]. 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 [33; 36; 37]. Zudem zeigen mehrere Untersuchungen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [38-41], 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 [42].

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 [43]. 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 [44-48]; des Weiteren akzeptieren 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 [49].

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 [50-52]. 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 [4; 15; 16]. Durch einen Therapiewechsel kann das Tumorwachstum so im Idealfall frühzeitig gehemmt werden. Im fortgeschrittenen Stadium ist ein Progress z. B. häufig mit der Zunahme oder Neubildung von Metastasen assoziiert. Fernmetastasen können beim Brustkrebs in fast allen Regionen des Körpers auftreten [15]. 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 [53; 54]. In der klinischen Praxis fordern die aktuellen Leitlinien bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eine engmaschige Kontrolle von Metastasen mit bildgebenden/radiologischen Verfahren [4; 15; 16]. Auf diese Weise sollen bspw. stabilitätsgefährdete Areale im Skelett rechtzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von isolierten Hirnmetastasen empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion [4; 15], welche eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellt. Demzufolge kann der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wurde, zur Vermeidung von Symptomen und Folgeschäden führen. 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 [15; 16]. 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 [40]. 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 [55].

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 und körperliche Beweglichkeit und Mobilität. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden für die Therapieentscheidung als wichtiger eingestuft als das Auftreten von Nebenwirkungen [56]. 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 [11]. 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%) [57]. 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 [58]. 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 [59].

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 [43; 55; 60-66]. 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.

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 [67]. 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 [68; 69]. 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 [34]. 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 [12; 34]. In Situationen, in denen das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 (noch) nicht verlässlich bestimmt werden können, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten (folgenden) Therapielinie (oder Tod) empfohlen [34]. 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 [34]. 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 [70]. 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 [71].

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 nachdem 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 nachdem welches Ereignis früher eintrat. In der initialen Nutzenbewertung von Palbociclib wurde kritisiert, dass für die Auswertung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Mortalität nicht berücksichtigt worden war [70]. 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 die MONARCH-2-Studie wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die im metastasierten Krankheitsstadium noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Es wurden bezogen auf die Gesamtpopulation (ITT) 72,9% (336/461) der Patientinnen, die nach Erhalt der

Studienmedikation einen Progress erlitten und im Anschluss mit einer systemischen Therapie therapiert wurden, mit einer Chemotherapie behandelt. Von diesen Patientinnen erhielten 45,3% (209/461) eine Chemotherapie als erste Folgetherapie (siehe Tabelle 4-15). Informationen zu der Art der Postprogressionstherapien, die ggf. vor der erstmaligen Gabe der Chemotherapie gegeben wurden, können Tabelle 4-15 entnommen werden. Dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Tabelle 4-28 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-2-Studie sind diese unterstützenden Endpunkte definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden endokrinen 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 [16]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. In der Studie MONARCH-2 wurde die Symptomatik anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben:

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

Im Rahmen der Studie MONARCH-2 wurde die Symptomatik der Patientinnen unter anderem mittels der beiden von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 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 [73]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [74].

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 [75; 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 [73; 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 [76]. 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 stattfand. Unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG in der ersten Nutzenbewertung zu Abemaciclib wurden die Analysen ohne Tod als Ereignis sowie mit einer Verbesserung in der 30-Tage-Follow-up-Phase durchgeführt.

mBPI-sf

Zur Dokumentation der in onkologischen Indikationen besonders relevanten Schmerzsymptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 zusätzlich zu den EORTC-Fragebögen auch der mBPI-sf eingesetzt. Bei diesem handelt es sich um eine modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (BPI). Der BPI-Fragebogen dient im Allgemeinen zur Bestimmung des Schweregrades von Schmerzen und ihren Auswirkungen auf die Funktion der Patienten [89]. Der BPI wurde 1989 zunächst als Langversion entwickelt; da diese Version für den klinischen Alltag zu lang war, wurde zusätzlich eine Kurzform (BPI-sf) entwickelt, die in der Folge in vielen unterschiedlichen Indikationen validiert und zum Standard für die Klinik und Forschung wurde [90]. 1999 wurde der BPI-sf in die deutsche Sprache übersetzt und validiert [91]. Die Kurzform enthält je ein Körperdiagramm in Vorder- und Rückansicht, vier Unterpunkte zum Schweregrad des Schmerzes, sieben Unterpunkte zur Beeinträchtigung durch den Schmerz (Skala von 0-10) und eine Frage zur Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten [90].

Die Schmerzen wurden in der Studie MONARCH-2 anhand der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf häufig der Fokus gelegt [89; 92]. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier entweder ein Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [93]) definiert.

Gesundheitszustand

ECOG-PS

Der ECOG-PS der Studienteilnehmerinnen in der Studie MONARCH-2 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 [94].

- 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-2 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 ≥ 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 ≥ 2 (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS ≥ 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) [95]. Die Einordnung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines Patienten in eine Kategorie ECOG-PS ≥ 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) [96].

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 [97]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [97-99]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der

EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [81; 84; 100; 101]. 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 der Anstieg der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus definiert. Eine Spanne von 7-10 wurde in einer retrospektiven Analyse in mehreren onkologischen Indikationen (inklusive Brustkrebspatientinnen) als für den Gebrauch in klinischen Auswertungen zur Lebensqualität anhand der EQ-5D VAS zu empfehlende MID identifiziert. Die Autoren dieser Analyse kommen außerdem zu dem Schluss, dass die Untergrenze dieser Spanne vermutlich einen besseren Schätzwert für die tatsächlich gegebene MID darstellt [102]. Ferner wurde diese Spanne auch bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Abemaciclib akzeptiert [1].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [15; 16]. 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; 103]. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie MONARCH-2 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 (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) betrachtet. Es wird jeweils ein Wert innerhalb eines Bereichs von 0-100 zugeordnet. Ein höherer Wert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen weist auf eine höhere

Lebensqualität und (außer bei der Skala zur sexuellen Aktivität) ein höheres (gesundes) Funktionslevel hin [76].

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 [104]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss [104]. 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 [35]. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunkts unerwünschte Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [105]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Kategorien unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 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 mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Bei der Beschreibung der SOC und PT wird nur auf die SOC und PT näher eingegangen, die der FI von Abemaciclib den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ zugeordnet werden können [14]. 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 Alanin-Aminotransferase [ALT]- und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert, venöse Thromboembolie, erhöhter Kreatinin-Wert sowie Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis). Grundsätzlich zu berücksichtigen ist, dass die PT teilweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [17].

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 Effekten⁶ 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 verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ 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

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG (Kombinationstherapie Abemaciclib+Fulvestrant) 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 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-2 waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Die Subgruppenanalysen für diese beiden Endpunkte umfassen die Stratifizierungsfaktoren

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

Zum anderen waren die nachfolgend aufgeführten Subgruppen in der MONARCH-2-Studie präspezifiziert:

- Startdosis (200 mg vs. 150 mg)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika, 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.

Zusätzlich wird für alle zuvor beschriebenen Endpunkte die Subgruppe

- Vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein)

post-hoc definiert und analysiert mit nachfolgender Begründung:

- Die Zulassung von Fulvestrant sieht normalerweise eine antiöstrogene Vorbehandlung vor [28]. Die eingeschränkte Zulassung nach Art der Vorbehandlung ist historisch bedingt und wird weder in den aktuellen Leitlinien [4; 16] noch in der Behandlungspraxis [106] berücksichtigt. Daher wird im vorliegenden Dossier bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug der Vorbehandlung vorgenommen. Um theoretische Einflüsse einer antiöstrogenen Vorbehandlung gänzlich ausschließen zu können, wird die Subgruppenanalyse bezüglich Patientinnen, die bereits mit Antiöstrogenen behandelt wurden im Vergleich zu solchen, die noch keine Antiöstrogene erhalten haben, durchgeführt.

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

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

Stratifizierungsfaktoren

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen [18-20]. 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 [19; 21; 22]. Somit ist die Untersuchung nach Art der Erkrankung in der Studie MONARCH-2 relevant.

Die Sensitivität gegenüber einer endokrinen Therapie ist ein potenziell prognostischer Faktor: Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie sind ein gängiges und bedeutendes Problem in der Klinik. Es kann sich hierbei um eine primäre Resistenz oder aber um eine sekundär erworbene Resistenz handeln [4]. In der MONARCH-2-Studie wurde eine primäre Resistenz wie folgt definiert: Patientinnen mit primärer Resistenz erleiden eine Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren während einer adjuvanten endokrinen Therapie bzw. innerhalb von sechs Monaten (während einer endokrinen Therapie in der Erstlinien-Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting). Diese Definition entspricht den aktuellen Empfehlungen [4].

Präspezifizierte Subgruppen

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

Startdosis (200 mg vs. 150 mg)

Es wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Startdosis durchgeführt, um einen möglichen Effekt der durch das Amendment vom 12. Januar 2015 veränderten Abemaciclib-Startdosis von 200 mg auf 150 mg pro Gabe, zu untersuchen. Zu berücksichtigen ist, dass die Patientinnen, die eine Startdosis von 200 mg erhielten, im Median lediglich 34 Tage mit dieser Dosierung behandelt wurden, bevor die Dosis auf 150 mg reduziert wurde oder die Behandlung abgesetzt wurde. Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 150 mg hatten eine mediane Behandlungsdauer von 383,6 Tagen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)

In der MONARCH-2-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 Weichteile.

Knochenmetastasen wurden ursprünglich als nicht messbare Erkrankung kategorisiert, da diese nur schwer vermessen werden können. Mit der Zeit wuchs die Erkenntnis, dass Knochenmetastasen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie haben können [107]. In den aktuellen RECIST-Kriterien (Version 1.1) werden nun solche Knochenmetastasen als messbar berücksichtigt, die einen Weichanteil von >10 mm haben [50; 107]. 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) [22]. 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 [108]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [109].

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 [110]. Eine differenzierte Betrachtung nach geografischer Region sowie ethnischer Zugehörigkeit ist daher sinnvoll. Die Subgruppe geografische Region wurde in der Studie MONARCH-2 unterteilt in Nordamerika, Europa sowie Asien. Mittels der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit können zudem mögliche Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen kaukasischen, asiatischen sowie anderen Patienten abgebildet werden.

Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)

Untersuchungen hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus (ER und Progesteronrezeptor) werden durchgeführt, um Informationen zur Prognose zu erhalten und die Therapie zu bestimmen [4; 16]. 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 [111; 112]. Eine getrennte Darstellung nach dem Progesteronrezeptorstatus erscheint daher sinnvoll.

ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

Anhand des ECOG-PS kann der Allgemeinzustand bzw. Schweregrad der Erkrankung abgebildet werden. Der ECOG-PS ist ein etabliertes, generisches Messinstrument, das den physischen Zustand von Krebspatienten und somit deren Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, beschreibt (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 - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit [94].

Nicht berücksichtigte Subgruppen

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

Da es sich bei dem Patientenkollektiv der MONARCH-2-Studie um nur Frauen handelt, entfällt ebenfalls eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht.

Auf eine zusätzliche Darstellung der Subgruppen nach Zentren wird verzichtet, da der Einfluss durch eventuell unterschiedliche Versorgungssituationen bereits durch den Faktor geografische Region untersucht wird und zudem bei der großen Anzahl an Zentren (145 Zentren) der Studie MONARCH-2 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

Subgruppenanalysen wurden nach G-BA-Vorgabe [7] für die Populationen der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, sowie für die Populationen der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie durchgeführt. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet wurden, werden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Relevant für das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den

subgruppenbildenden Faktor ist der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. Ist dessen p-Wert kleiner als 0,05, wird von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wird auf einen Interaktionstest verzichtet.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. 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“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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 ist¹³.

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.

⁹ 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.

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ 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 untersuchen¹⁴.

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.

¹⁴ 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 4-7: 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-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Abgeschlossen	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Placebo+ Fulvestrant
MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ) - Kombination mit Fulvestrant	Nein	Ja	Laufend	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Placebo+ Fulvestrant
I3Y-MC-JPCU	Nein	Ja	Laufend	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant Standard-Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 haben den Stand vom 22.01.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: 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 finalen Ergebnisse verfügbar sind. Ferner ist anzunehmen, dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzliche relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefern.
I3Y-MC-JPCU	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 22.01.2020 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 241 Treffer. Nach dem Ausschluss von 70 Duplikaten wurden 171 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten drei Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert und letztlich eingeschlossen werden.

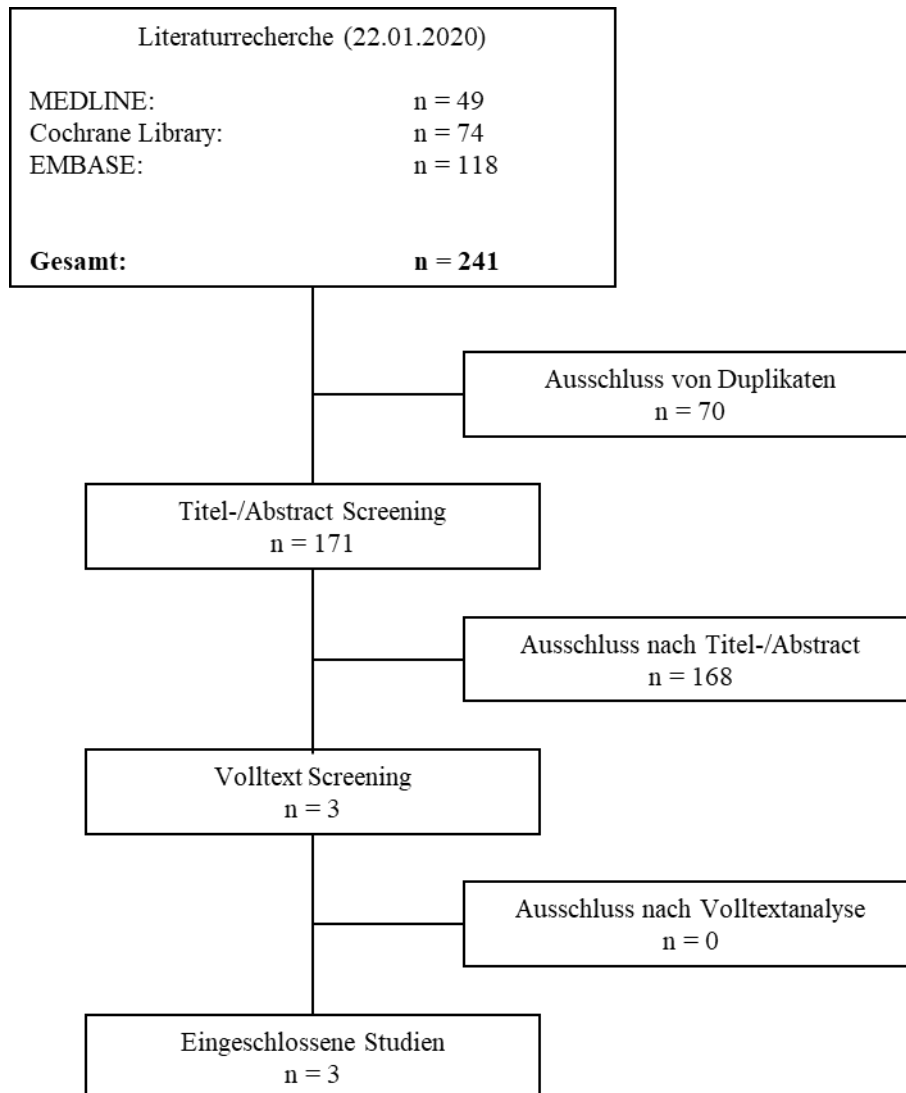


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant identifizierte drei relevante Publikation, in der die Daten der Studie MONARCH-2 präsentiert werden: Sledge et al. 2017 [113], Sledge et al. 2019 [5] und Kaufmann et al. 2019 [114].

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 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Clinicaltrials.gov [NCT02107703] [115] EU-CTR [2013-004728-13] [116] ICTRP [NCT02107703] [117] [2013-004728-13] [118]	Ja	Ja [5; 113; 114]	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-9 haben den Stand vom 23.01.2020.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
gf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Nein	Ja [17]	Ja [115-118]	Ja [5; 113; 114]
<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 4.7 (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: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für prä-/perimenopausale Patientinnen wurde die direkt vergleichende Studie MONARCH-2 identifiziert, in der eine Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (als initiale Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie) gegenüber einer Behandlung mit Fulvestrant und Placebo bei prä-/perimenopausalen Patientinnen verglichen wird. Fulvestrant kann als adäquate Vergleichstherapie angesehen werden (siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2) und die Studie wird daher gem. der Befristungsaufgabe des G-BA in den nachfolgenden Abschnitten zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen herangezogen.

In der Studie MONARCH-2 wurden zudem postmenopausale Patientinnen untersucht, die mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder mit Fulvestrant und Placebo behandelt wurden. Diese Studie wird in den nachfolgenden Abschnitten zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Population der postmenopausalen Patientinnen (sowohl mit als auch ohne endokrine Vorbehandlung) herangezogen.

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MONARCH-2 (I3Y-MC- JPBL)	RCT, doppelblind, parallel, Randomisierungs- verhältnis 2:1	Erwachsene Patientinnen mit einem Hormonrezeptor- positiven, HER2- negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Abemaciclib+ Fulvestrant (n=446) ¹ Placebo+ Fulvestrant (n=223) ¹	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4- wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) bezüglich Progression, Überleben und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang der Studienmedikation so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.	International, multizentrisch in 19 Ländern an 145 Zentren (Australien, Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Republik Korea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Taiwan, USA). 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 14.02.2017 (Datenschnitt für die Primäranalyse) 20.06.2019 (Datenschnitt für die finale Analyse)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontroll- rate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>1: Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen (n=44).</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; n: Anzahl der Patientinnen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B2)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=26)	Placebo+ Fulvestrant (N=20)	Gesamt (N=46)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	26 (100,0)	20 (100,0)	46 (100,0)
Alter, Jahre			
Mittelwert (SD)	45,50 (5,74)	49,15 (8,65)	47,09 (7,29)
Median (Min-Max)	46 (32-57)	50,5 (32-66)	47 (32-66)
Altersgruppe 1, n (%)			
<65	26 (100,0)	20 (95,0)	46 (97,8)
≥65	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,2)
Altersgruppe 2, n (%)			
<65	26 (100,0)	19 (95,0)	45 (97,8)
≥65 und <75	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,2)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Weiß/kaukasisch	4 (15,4)	9 (45,0)	13 (28,3)
Asiatisch	21 (80,8)	10 (50,0)	31 (67,4)
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	1 (3,8)	1 (5,0)	2 (4,3)
Schwarz/afro-amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Hispanisch/latino	2 (7,7)	3 (15,0)	5 (10,9)
Nicht hispanisch/latino	20 (76,9)	14 (70,0)	34 (73,9)
Nicht berichtet	4 (15,4)	3 (15,0)	7 (15,2)
Gewicht, kg			
Mittelwert (SD)	58,89 (10,23)	65,69 (15,45)	61,85 (13,06)
Median (Min-Max)	55,35 (44,70-79,00)	60,50 (40,90-96,60)	57,00 (40,90- 96,60)
Größe, cm			
n	26	20	46
Mittelwert (SD)	159,57 (5,83)	158,75 (4,37)	159,21 (5,21)
Median (Min-Max)	159,40 (146,90-172,00)	157,45 (152,40- 168,00)	158,15 (146,90- 172,00)

	Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B2)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=26)	Placebo+ Fulvestrant (N=20)	Gesamt (N=46)
BMI, kg/m ²			
n	26	20	46
Mittelwert (SD)	23,14 (3,95)	26,12 (6,44)	24,44 (5,33)
Median (Min-Max)	21,48 (18,42-32,05)	24,13 (16,51-40,82)	22,57 (16,51-40,82)
Land, n (%)			
Australien	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,2)
Belgien	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,2)
Kanada	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,2)
Schweiz	2 (7,7)	0 (0,0)	2 (4,3)
Deutschland	1 (3,8)	1 (5,0)	2 (4,3)
Spanien	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,2)
Finnland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Griechenland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Italien	0 (0,0)	2 (10,0)	2 (4,3)
Japan	11 (42,3)	3 (15,0)	14 (30,4)
Republik Korea	8 (30,8)	4 (20,0)	12 (26,1)
Mexiko	1 (3,8)	1 (5,0)	2 (4,3)
Puerto Rico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Taiwan	2 (2,7)	3 (15,0)	5 (10,9)
USA	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (6,5)
Startdosis (Abemaciclib)			
150 mg pro Gabe	19 (73,1)	15 (75,0)	34 (73,9)
200 mg pro Gabe	7 (26,9)	5 (25,0)	12 (26,1)
ECOG-PS			
0	20 (76,9)	18 (90,0)	38 (82,6)
1	6 (23,1)	2 (10,0)	8 (17,4)
Art der Erkrankung			
Viszerale Metastasen	17 (65,4)	10 (50,0)	27 (58,7)
Nur Knochen-metastasen	5 (19,2)	5 (25,0)	10 (21,7)
Andere	4 (15,4)	5 (25,0)	9 (19,6)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie			
Primäre Resistenz	12 (46,2)	8 (40,0)	20 (43,5)
Sekundäre Resistenz	14 (53,8)	12 (60,0)	26 (56,5)
Nicht vorthapiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B2)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=26)	Placebo+ Fulvestrant (N=20)	Gesamt (N=46)
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (n=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	246 (100,0)	128 (100,0)	374 (100,0)	144 (100,0)	66 (100,0)	210 (100,0)
Alter, Jahre						
Mittelwert (SD)	61,87 (9,79)	63,51 (9,26)	62,43 (9,63)	62,69 (9,84)	66,23 (9,78)	63,80 (9,93)
Median (Min-Max)	61,5 (41-87)	63,5 (39-85)	63 (39-87)	62,5 (41-91)	67,5 (47-87)	64 (41-91)
Altersgruppe 1, n (%)						
<65	147 (59,8)	72 (56,3)	219 (58,6)	79 (54,9)	28 (42,4)	107 (51,0)
≥65	99 (40,2)	56 (43,8)	155 (41,4)	65 (45,1)	38 (57,6)	103 (49,0)
Altersgruppe 2, n (%)						
<65	147 (59,8)	72 (56,3)	219 (58,6)	79 (54,9)	28 (42,4)	107 (51,0)
≥65 und <75	72 (29,3)	39 (30,5)	111 (29,7)	49 (34,0)	24 (36,4)	73 (34,8)
≥75 und <85	25 (10,2)	16 (12,5)	41 (11,0)	15 (10,4)	13 (19,7)	28 (13,3)
≥85	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,7)	1 (1,5)	2 (1,0)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)						
Weiß/kaukasisch	155 (63,0)	80 (62,5)	235 (62,8)	81 (56,3)	47 (71,2)	128 (61,0)
Asiatisch	58 (23,6)	32 (25,0)	90 (24,1)	43 (29,9)	13 (19,7)	56 (26,7)
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	9 (3,7)	7 (5,5)	16 (4,3)	4 (2,8)	0 (0,0)	4 (1,9)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (n=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Schwarz/afro-amerikanisch	7 (2,8)	2 (1,6)	9 (2,4)	0 (0,0)	3 (4,5)	3 (1,4)
Mehrfach-zugehörig	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	15 (6,1)	7 (5,5)	22 (5,9)	16 (11,1)	3 (4,5)	19 (9,0)
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)						
n	244	128	372	143	66	209
Hispanisch/latino	37 (15,2)	19 (14,8)	56 (15,1)	14 (9,8)	4 (6,1)	18 (8,6)
Nicht hispanisch/latino	169 (69,3)	88 (68,8)	257 (69,1)	94 (65,7)	52 (78,8)	146 (69,9)
Nicht berichtet	38 (15,6)	21 (16,4)	59 (15,9)	35 (24,5)	10 (15,2)	45 (21,5)
Gewicht, kg						
n	246	128	374	143	66	209
Mittelwert (SD)	68,77 (15,25)	66,23 (14,77)	67,90 (15,12)	67,10 (15,50)	68,99 (16,66)	67,69 (15,86)
Median (Min-Max)	67,00 (39,60-128,30)	64,10 (42,50-120,00)	65,95 (39,60-128,30)	63,40 (36,00-120,51)	67,55 (35,80-124,60)	64,00 (35,80-124,60)
Größe, cm						
n	245	128	373	141	66	207
Mittelwert (SD)	159,55 (7,25)	159,28 (7,47)	159,46 (7,32)	159,59 (6,79)	158,90 (6,51)	159,37 (6,69)
Median (Min-Max)	160,00 (138,43-177,00)	160,00 (139,70-175,26)	160,00 (138,43-177,00)	160,00 (143,50-188,00)	160,00 (146,50-173,50)	160,00 (143,50-188,00)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (n=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
BMI, kg/m ²						
n	245	128	373	141	66	207
Mittelwert (SD)	26,95 (5,39)	26,05 (5,29)	26,64 (5,36)	26,24 (5,62)	27,26 (6,08)	26,57 (5,78)
Median (Min-Max)	26,49 (17,24- 43,29)	24,99 (16,73- 46,88)	25,96 (16,73- 46,88)	25,22 (16,09- 47,06)	26,46 (16,02- 44,34)	25,48 (16,02- 47,06)
Land, n (%)						
Australien	13 (5,3)	4 (3,1)	17 (4,5)	10 (6,9)	6 (9,1)	16 (7,6)
Belgien	14 (5,7)	3 (2,3)	17 (4,5)	13 (9,0)	8 (12,1)	21 (10,0)
Kanada	8 (3,3)	1 (0,8)	5 (1,3)	2 (1,4)	2 (3,0)	4 (1,9)
Schweiz	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)	2 (1,4)	2 (3,0)	4 (1,9)
Deutschland	5 (2,0)	4 (3,1)	9 (2,4)	3 (2,1)	1 (1,5)	4 (1,9)
Dänemark	0 (0,0)	4 (3,1)	4 (1,1)	3 (2,1)	3 (4,5)	6 (2,9)
Spanien	16 (6,5)	6 (4,7)	22 (5,9)	12 (8,3)	5 (7,6)	17 (8,1)
Finnland	3 (1,2)	1 (0,8)	4 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Frankreich	14 (5,7)	7 (5,5)	21 (5,6)	16 (11,1)	2 (3,0)	18 (8,6)
Griechenland	2 (0,8)	3 (2,3)	5 (1,3)	5 (3,5)	0 (0,0)	5 (2,4)
Italien	3 (1,2)	3 (2,3)	6 (1,6)	2 (1,4)	3 (4,5)	5 (2,4)
Japan	16 (6,5)	11 (8,6)	27 (7,2)	24 (16,7)	8 (12,1)	35 (15,2)
Republik Korea	25 (10,2)	12 (9,4)	37 (9,9)	14 (9,7)	2 (3,0)	16 (7,6)
Mexiko	18 (7,3)	12 (9,4)	30 (8,0)	4 (2,8)	0 (0,0)	4 (1,9)
Polen	6 (2,4)	4 (3,1)	10 (2,7)	4 (2,8)	0 (0,0)	4 (1,9)
Puerto Rico	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=246)	Placebo+ Fulvestrant (N=128)	Gesamt (n=374)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=144)	Placebo+ Fulvestrant (N=66)	Gesamt (N=210)
Rumänien	7 (2,8)	4 (3,1)	11 (2,9)	2 (1,4)	1 (1,5)	3 (1,4)
Russland	10 (4,1)	13 (10,2)	23 (6,1)	3 (2,1)	6 (9,1)	9 (4,3)
Taiwan	15 (6,1)	9 (7,0)	24 (6,4)	5 (3,5)	3 (4,5)	8 (3,8)
USA	64 (26,0)	26 (20,3)	90 (24,1)	19 (13,2)	14 (21,2)	33 (15,7)
Startdosis (Abemaciclib)						
150 mg pro Gabe	170 (69,1)	87 (68,0)	257 (68,7)	104 (72,2)	49 (74,2)	153 (72,9)
200 mg pro Gabe	76 (30,9)	41 (32,0)	117 (31,3)	40 (27,8)	17 (25,8)	57 (27,1)
ECOG-PS						
0	136 (55,3)	74 (57,8)	210 (56,1)	83 (57,6)	36 (54,5)	119 (56,7)
1	110 (44,7)	54 (42,2)	164 (43,9)	58 (40,3)	30 (45,5)	88 (41,9)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Art der Erkrankung						
Viszerale Metastasen	131 (53,3)	80 (62,5)	211 (56,4)	78 (54,2)	39 (59,1)	117 (55,7)
Nur Knochen-metastasen	71 (28,9)	29 (22,7)	100 (26,7)	39 (27,1)	15 (22,7)	54 (25,7)
Andere	44 (17,9)	19 (14,8)	63 (16,8)	27 (18,8)	12 (18,2)	39 (18,6)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie						
Primäre Resistenz	57 (23,2)	35 (27,3)	92 (24,6)	27 (18,8)	10 (15,2)	37 (17,6)
Sekundäre Resistenz	169 (68,7)	79 (61,7)	248 (66,3)	117 (81,3)	56 (84,8)	173 (82,4)
Nicht vorthapiert	20 (8,1)	14 (10,9)	34 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

	Ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie) (A1)			Mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (B1)		
	Abemaciclib+	Placebo+	Gesamt (n=374)	Abemaciclib+	Placebo+	Gesamt (N=210)
	Fulvestrant	Fulvestrant		Fulvestrant	Fulvestrant	
	(N=246)	(N=128)		(N=144)	(N=66)	
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-15: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-2

Postprogressionstherapie	Abemaciclib+Fulvestrant (N=446) ¹	Placebo+Fulvestrant (N=223) ¹	Gesamt (N=669) ¹
Patientinnen, die einen Progress hatten	364 (81,6)	215 (96,4)	579 (86,5)
Systemische Therapie			
Insgesamt	281 (63,0)	180 (80,7)	461 (68,9)
Chemotherapie	200 (44,8)	136 (61,0)	336 (50,2)
Endokrine Therapie	186 (41,7)	127 (57,0)	313 (46,8)
Andere systemische Therapie	40 (9,0)	31 (13,9)	71 (10,6)
Zielgerichtete Therapie	127 (28,5)	98 (43,9)	225 (33,6)
Erste Folgetherapie	281 (63,0)	180 (80,7)	461 (68,9)
Chemotherapie	130 (29,1)	79 (35,4)	209 (31,2)
Endokrine Therapie	144 (32,3)	101 (45,3)	245 (36,6)
Andere systemische Therapie	24 (5,4)	16 (7,2)	40 (6,0)
Zielgerichtete Therapie	84 (18,8)	60 (26,9)	144 (21,5)
Operativer Eingriff	22 (4,9)	6 (2,7)	28 (4,2)
Strahlentherapie	64 (14,3)	43 (19,3)	107 (16,0)
1: Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen (n=44). Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse			

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-2 ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30. März 2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin-Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie behandelt wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen [17]. Die endokrin-naiven Patientinnen wurden basierend auf dem G-BA Beschluss zur ersten

Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [8] sowie dem Beratungsgespräch vom 11.12.2019 [7] im Rahmen der vorliegenden Dossier-Auswertung für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) berücksichtigt. Sie sind jedoch weder Bestandteil der Auswertungen des Studienberichts zur Studie MONARCH-2 noch der entsprechenden Publikation [5; 17].

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

Die ursprüngliche Startdosis betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment vom 12. Januar 2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der MONARCH-2 sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits 121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden. Die Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 200 mg erhielten im Median 34 Tage eine Dosierung von 200 mg, bevor die Dosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt wurde, während Patientinnen im Abemaciclib-Arm mit einer Startdosis von 150 mg eine mediane Behandlungsdauer von 383,6 Tagen hatten. Wegen der kurzen Dauer der Behandlung mit 200 mg unterschied sich die mediane Dosisintensität der Patientinnen, die mit einer Startdosis von 200 mg begonnen hatten, kaum von den Patientinnen, die mit einer Startdosis von 150 mg begonnen hatten (278,9 mg/Tag vs. 272,3 mg/Tag).

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-2 war das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens. Weitere Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der ITT-Population der MONARCH-2-Studie 446 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 223 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Die ITT-Population schloss wie zuvor angeführt die vollständig endokrin-naiven Patientinnen nicht mit ein. Es wiesen 55,8% der Patientinnen viszerale Metastasen und 26,9% nur Knochenmetastasen auf, 25,3% der Patientinnen hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie und 73,1% eine sekundäre Resistenz.

Bezogen auf die ITT-Population der MONARCH-2-Studie war der Großteil aller Patientinnen postmenopausal: 82,4% (551 Patientinnen). Der Anteil an prä-/perimenopausalen Patientinnen lag bei 17% (114 Patientinnen). Alle prä-/perimenopausalen Patientinnen befanden sich aufgrund einer medikamentösen ovariellen Suppression mit einem GnRH-Agonist, wie Goserelin, in einem postmenopausalen Status.

Das mediane Alter lag in der ITT-Population der MONARCH-2-Studie bei etwa 60 Jahren (Abemaciclib-Arm 59 Jahre; Placebo-Arm 62 Jahre). Postmenopausale Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) waren erwartungsgemäß zu Studienbeginn im Median älter als prä-/perimenopausale Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) (ca. 63 bzw. 64 Jahre vs. 46 bzw. 47 Jahre). Das mittlere Körpergewicht lag in der ITT-Population der MONARCH-2-Studie insgesamt bei 66,7 kg, bei postmenopausalen Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) lag das mittlere Körpergewicht nur leicht über dem der prä-/perimenopausalen Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) (67,90 bzw. 67,69 kg vs. 61,89 bzw. 61,85 kg).

Bezogen auf die ITT-Population der MONARCH-2 Studie lag die mittlere Körpergröße bei den Patientinnen bei 159,39 cm und der mittlere BMI bei 26,19. Es hatten 59,8% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0, 39,3% einen ECOG-PS von 1 und 0,3% einen ECOG-PS von 2. Es waren 55,8% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer und 32,0% asiatischer Herkunft. 68,3% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa oder Nordamerika. Betrachtet man die Herkunft der Patientinnen in Bezug auf die bewertungsrelevanten Patientenpopulationen A1, B1 und B2, so war bei den postmenopausalen Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) die Mehrheit kaukasischer Herkunft 62,8 bzw. 61,0%, vgl. asiatisch: 24,1 bzw. 26,7%), während prä-/perimenopausale Patientinnen (ohne endokrine Vorbehandlung bzw. mit endokriner Vorbehandlung) hauptsächlich asiatischer Herkunft waren (67,1% bzw. 67,4%, vgl. kaukasisch: 24,7 bzw. 28,3%).

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-2 beide Behandlungsgruppen (Abemaciclib-Arm und Placebo-Arm) in allen betrachteten Populationen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (Tabelle 4-13 bzw. Tabelle 4-14).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

In der Studie MONARCH-2 stammten 68,3% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 55,8% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß [17]. Mit einer Altersspanne von 32-91 Jahren und einem medianen Alter von 60 Jahren sind die in die Studie MONARCH-2 eingeschlossenen Patientinnen auch altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar.

Obwohl die Studienpopulation der Studie MONARCH-2 vornehmlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasst, handelte es sich hierbei primär um vorbehandelte Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwies: Bei nahezu allen Patientinnen konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (96,9%) und bei ca. einem Drittel der Patientinnen fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Organe. 55,8% der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf, was in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [6] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [119] steht. Bei 25,3% der Patientinnen wurde eine primäre Resistenz beobachtet. Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [19] 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-2 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden.

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

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs eine systemische endokrinbasierte Therapie indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [15; 16]. Auch für die Therapie in der Zweitlinie (d. h. mit vorangegangener endokriner Therapie) wird die Behandlung mit einer weiteren endokrinen Therapie empfohlen [15; 16].

In der Studie MONARCH-2 wurden Patientinnen mit Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant behandelt, die bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten. Es hatten 5,5% der Patientinnen eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation, 73,7% in der adjuvanten Behandlungssituation und 38,7% als Erstlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten [17]. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer und Tamoxifen zum Einsatz. Auch in der klinischen Praxis (in Deutschland) erfolgt die (neo-) adjuvante Therapie primär mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen [120] zudem erfolgt die initiale endokrine Therapie bislang meist mit einem Aromatasehemmer oder einem

Antiöstrogen, wie z. B. Tamoxifen [6; 120]. Erst aktuellere Studien haben die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen gezeigt [121; 122].

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.

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen nennen die Leitlinien ein Ausschalten der Ovarialfunktion, z. B. mit GnRH-Analoga, in Kombination mit Tamoxifen als Therapie der ersten Wahl [15; 16]. Zudem kommt eine Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Frage [16].

In der Folgetherapie wird eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant empfohlen und ebenfalls eine mögliche zusätzliche Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor genannt [15; 16].

Die Empfehlung für Fulvestrant als eine wertvolle Option für prä-/perimenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs unter Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgt in den nationalen und internationalen Leitlinien unabhängig vom Zulassungsstatus [4; 16]. Auch in der Behandlungspraxis werden Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs, die sich faktisch (z. B. unter Ovarialsuppression) in der Menopause befinden, mit Fulvestrant behandelt (Stellungnahme der Pfizer GmbH [106]).

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 [16]. Die Behandlungsempfehlungen der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gehen damit weitgehend konform [15]. 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 [16].

Fulvestrant steht für postmenopausale Patientinnen seit Juli 2017 als eine weitere zugelassene Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung [123]. Die Daten der FIRST-Studie zeigen einen Überlebensvorteil von Fulvestrant gegenüber Aromatasehemmer in der Erstlinien-Behandlung [124]. Dies wird ebenfalls in einem aktuellen Cochrane Review aufgegriffen [125]. In der europäischen Leitlinie wird der Einsatz von Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in der Erstlinie empfohlen [4]. Somit stellt Fulvestrant eine bevorzugte Behandlungsoption auch in der Erstlinie für postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs dar.

In den weiteren Therapielinien wird der Einsatz von ER-Antagonisten, wie Fulvestrant, oder der Wechsel auf einen (nicht-) steroidalen Aromatasehemmer empfohlen [15; 16]. Die Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen und kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.

Die in der Studie MONARCH-2 erfolgte Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entspricht demnach dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in der Studie MONARCH-2 erfolgte Behandlung der prä-/perimenopausalen Patientinnen entspricht zwar formal nicht dem aktuellen Zulassungsstatus von Fulvestrant (bei allerdings vorliegender Zulassung der Kombination mit Palbociclib auch bei prä-/perimenopausalen Frauen), jedoch den aktuellen Behandlungsempfehlungen und der Behandlungspraxis. Die Ergebnisse für diese Population werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher auch gemäß der G-BA-Befristung ebenfalls dargestellt und ein Zusatznutzen abgeleitet. Ferner werden ergänzend auch Angaben zum Gesamtüberleben von Patientinnen mit viszerale Metastasen dargestellt, denn während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben [16], weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine schlechte Prognose auf [19; 21; 22] und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht [24] (siehe ausführliche Argumentation in Abschnitt 4.2.1).

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MONARCH-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MONARCH-2 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 Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz). Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population, 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 Studie MONARCH-2 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Unerwünschte Ereignisse
MONARCH-2	Ja	Ja	Ja	Ja
a: Gesamtüberleben 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) c: funktionale Skalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala				

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wurde nicht dargestellt, da maximal 10% der Patientinnen in einem Behandlungsarm ein Ereignis hatten.

Populationen

Ergebnisse je Endpunkt werden entsprechend den Vorgaben bzw. der Befristung des G-BA jeweils für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2), postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1) dargestellt.

Datenschnitte

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

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

Alle in Modul 4B dargestellten Ergebnisse beziehen sich gemäß Protokoll auf den finalen Datenschnitt vom 20.06.2019, welcher der 3. Interimanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach 331 Todesfällen entspricht [17].

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 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben oder Lost-to-Follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin noch am Leben war.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Außerdem wurde der Effektschätzer aus dem stratifizierten Modell (analog der Auswertung im Studienbericht) mit den beiden Stratifizierungsfaktoren Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie und Art der Erkrankung per IWRS für die gesamte Studienpopulation dargestellt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	8/26 (30,8)	NE [38,96;NE]	9/20 (45,0)	45,83 [27,16;NE]	0,546 [0,206;1,445], 0,2165
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	123/246 (50,0)	43,96 [37,78;51,65]	68/128 (53,1)	37,25 [33,04;48,89]	0,819 [0,608;1,102], 0,1862
B1 (Zweitlinie)	66/144 (45,8)	48,82 [35,18;NE]	44/66 (66,7)	34,78 [28,83;41,29]	0,667 [0,455;0,977], 0,0365
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1; B1, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht					

Zum finalen Datenschnitt 20.06.2019 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], $p=0,0365$) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Das mediane Gesamtüberleben war bereits erreicht und betrug 48,82 Monate unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu 34,78 Monaten unter Placebo+Fulvestrant. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch Abemaciclib+Fulvestrant um 14 Monate im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bedeutet einen bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen.

In den anderen Populationen (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie und postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie war das mediane Gesamtüberleben unabhängig von der Vortherapie zum finalen Datenschnitt noch nicht erreicht.

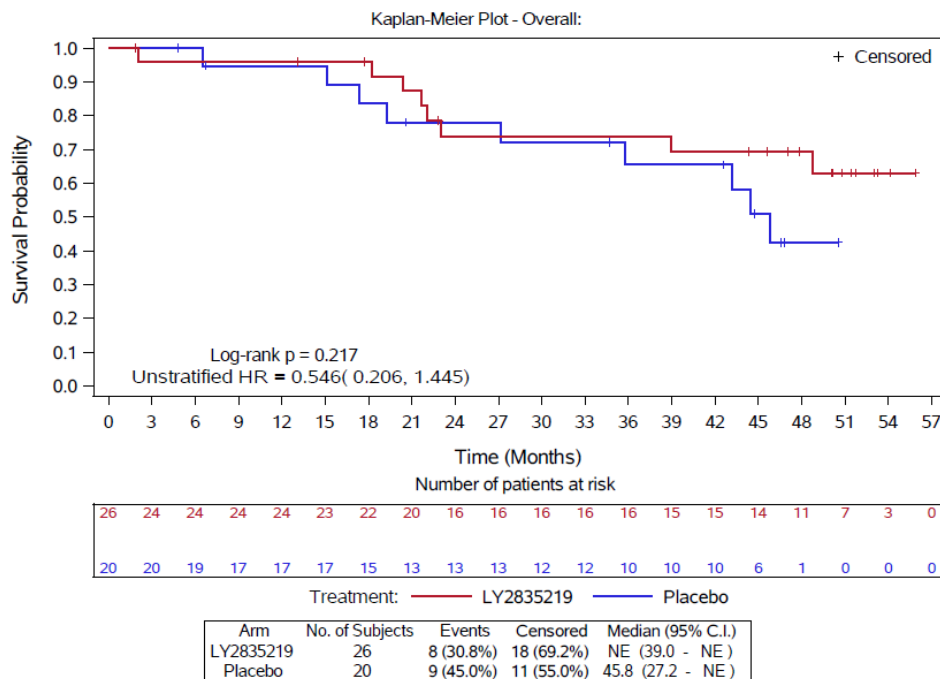


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

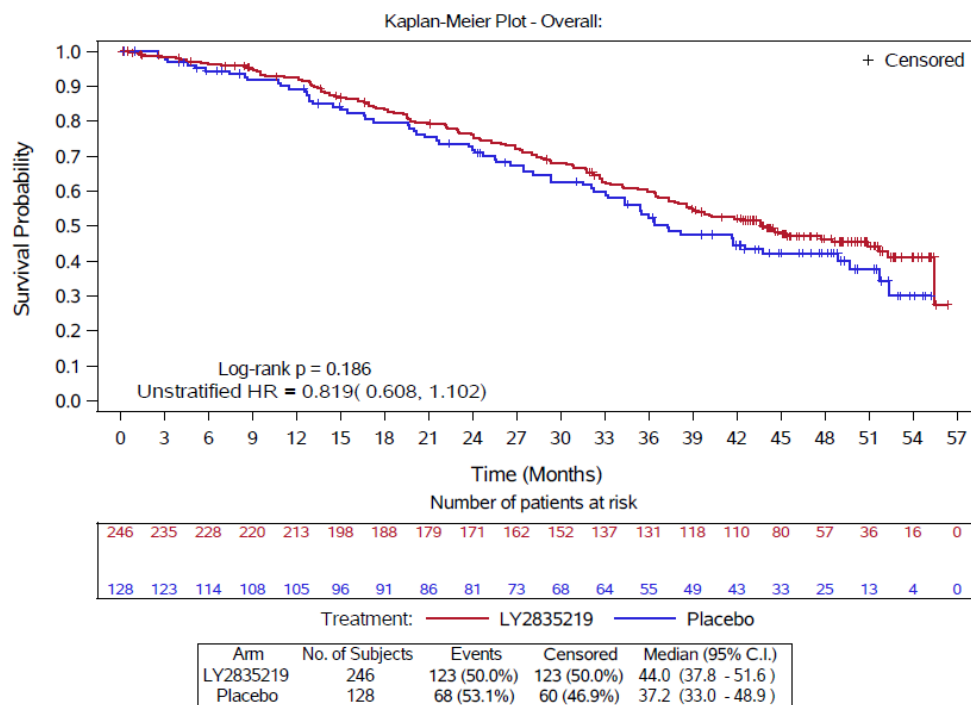


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

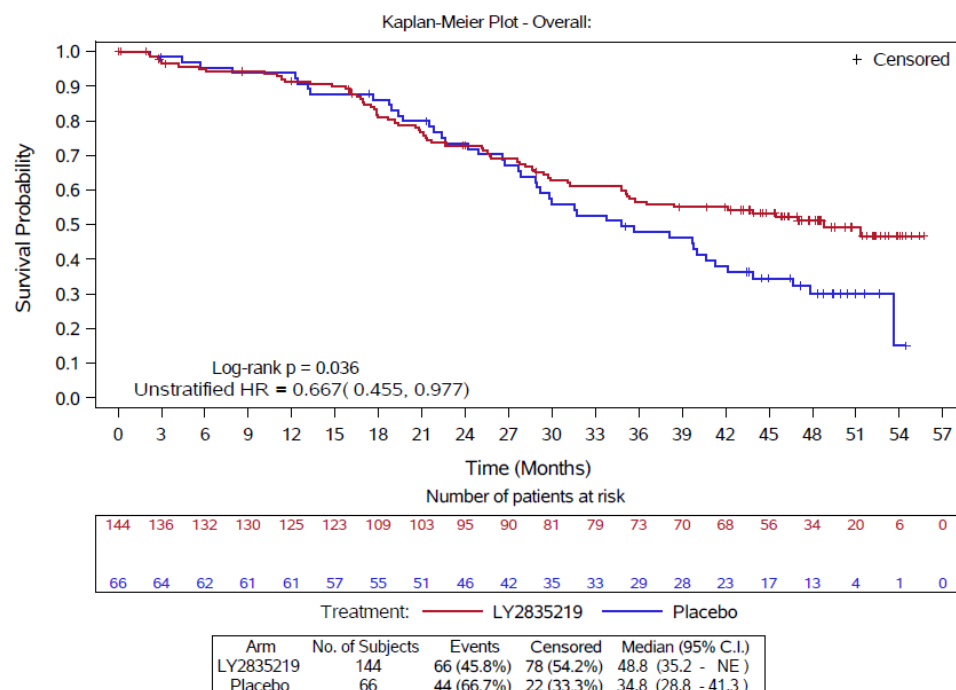


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ²	
Prädefinierte Analysen gemäß Studienprotokoll*					
<i>ITT</i> ³	211/446 (47,3)	46,72 [39,19;52,24]	127/223	37,25 [34,36;43,20]	0,757 [0,606;0,945], 0,0137
<i>Prä-/Perimenopausal</i> ⁴	25/72 (34,7)	NE [48,76;NE]	19/42 (45,2)	47,31 [35,28;NE]	0,689 [0,379;1,252], 0,251
<i>Postmenopausal</i> ⁴	186/371 (50,1)	43,56 [36,66;51,29]	107/180 (59,4)	35,93 [31,69;41,29]	0,773 [0,609;0,980], 0,032
Datenschnitt: 20.06.2019					
* Hierbei handelt es sich um die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrinnativen Patientinnen (n=44).					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: Für die ITT-Population wird gemäß Protokoll und CSR die stratifizierte Analyse angegeben; 4: Für die im Vergleich zur ITT-Populationen fehlenden Patientinnen lagen keine Angaben zum Menopausenstatus vor.					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht					

Betrachtet man die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der ITT-Gesamtpopulation der MONARCH-2-Studie sowie die dazugehörige Subgruppenanalyse der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zeigen sich auch auf dieser Ebene positive und zum Teil statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. So weisen die Ergebnisse für die ITT-Population einen statistisch signifikanten Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant auf; das mediane Überleben verlängert sich hier um 9,4 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], p=0,0137). Die unstratifizierte Analyse (HR [95%-KI]: 0,764 [0,612;0,952]) zeigte nahezu identische Resultate. In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], p=0,032), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt.

Es zeigte sich in den für die Populationen A1, B1, B2 durchgeführten Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation, allerdings ist hierbei noch folgender Sachverhalt zu berücksichtigen: Wie bereits zuvor beschrieben, hat die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Brustkrebspatientinnen. Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben, weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine schlechte Prognose auf und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei

diesen Patientinnen stark erhöht. Die Patientengruppe mit viszeralen Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich für die Population B1 ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,467 [0,283;0,769], $p=0,002$). Dabei handelt es sich um einen Zugewinn im Überleben um 21 Monate bei postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen in der Zweitlinie.

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 4.2.5.2), die laut IQWiG [105] und G-BA [10] 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 4-22: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung (siehe Anhang 4-E, Item 4a, Einschlusskriterium 5) wurde objektive Progression gewertet, falls mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von

Studie	Operationalisierung
	<p>Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation ohne Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, wurde objektive Progression gewertet, falls der Tumor lokal wieder auftrat oder sich eine metastatische Erkrankung neu entwickelte. - Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation mit Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, sollten neue Baseline-Messungen durchgeführt und nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt werden. - Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keine Progression aufwies oder bereits verstorben war, wurde die Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Datum der letzten Tumorbewertung ohne Progression zensiert. Das Datum entspricht dabei dem <ul style="list-style-type: none"> o Datum der Randomisierung, falls zu Baseline oder nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde und die Patientin am Leben war. o Datum der letzten Tumorbewertung, falls nach Baseline eine Tumorbewertung durchgeführt wurde, die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine Progression aufwies, oder falls die Patientin vor dokumentierter Progression der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost-to-Follow-up) war oder verstarb. o Datum der letzten ordnungsgemäßen Tumoruntersuchung oder Datum der Randomisierung (je nachdem was später war), falls dokumentierte Progression oder der Tod nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ausgefallenen Tumoruntersuchungen festgestellt wurde. <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für alle Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
	<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
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-2. Es wurden sämtliche Tumormessungen gesammelt und gespeichert. Das Tumorsprechen wurde durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST Version 1.1) bewertet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (mit Faktor Behandlung) dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä- /Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	17/26 (65,4)	28,21 [14,83;50,60]	16/20 (80,0)	9,67 [4,31;15,62]	0,372 [0,181;0,766], 0,0055
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	163/246 (66,3)	16,44 [14,17;19,73]	109/128 (85,2)	11,08 [7,43;15,91]	0,596 [0,467;0,761], <0,0001
B1 (Zweitlinie)	103/144 (71,5)	16,14 [12,00;19,69]	59/66 (89,4)	6,84 [4,14;9,47]	0,476 [0,344;0,659], <0,0001
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse					

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung betrug die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Abemaciclib+Fulvestrant 28,21 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 9,67 Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,372 [0,181;0,766], p=0,0055) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

Ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zeigte sich bei den postmenopausalen Patientinnen in den Populationen der Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,596 [0,467;0,761], p<0,0001) und der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,476 [0,344;0,659], p<0,0001).

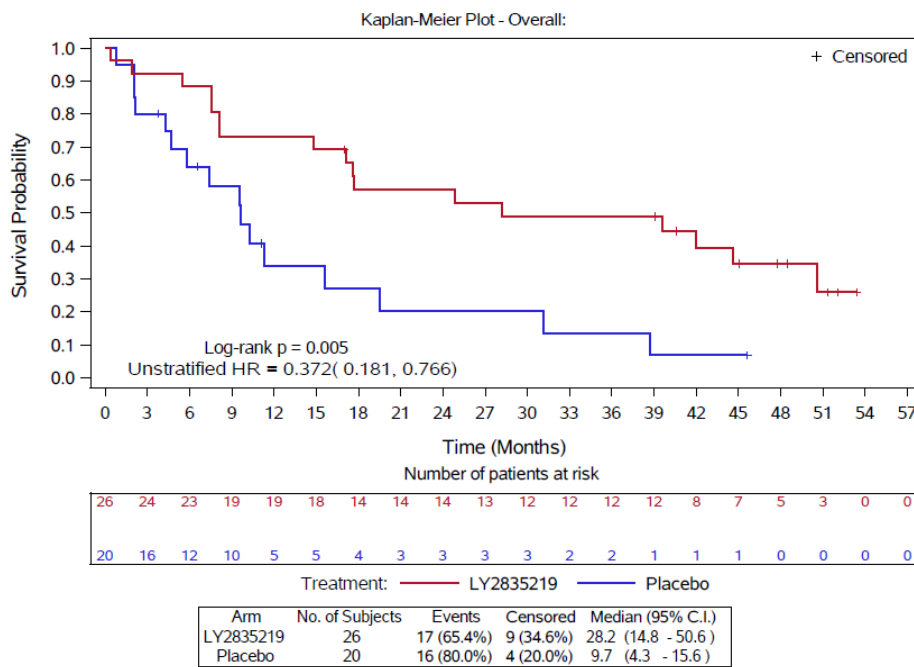


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

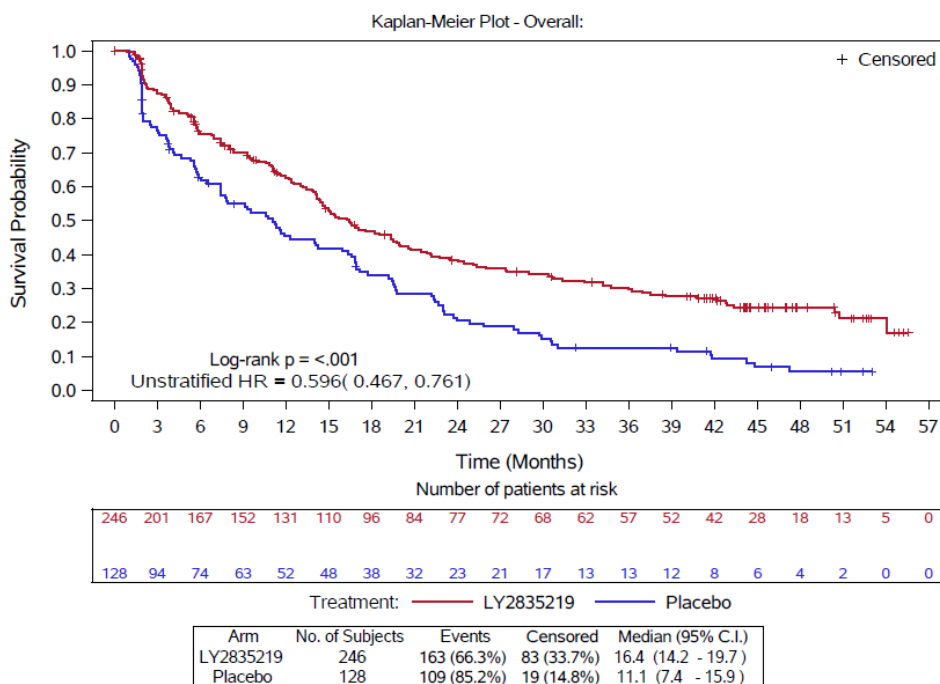


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung, A1)

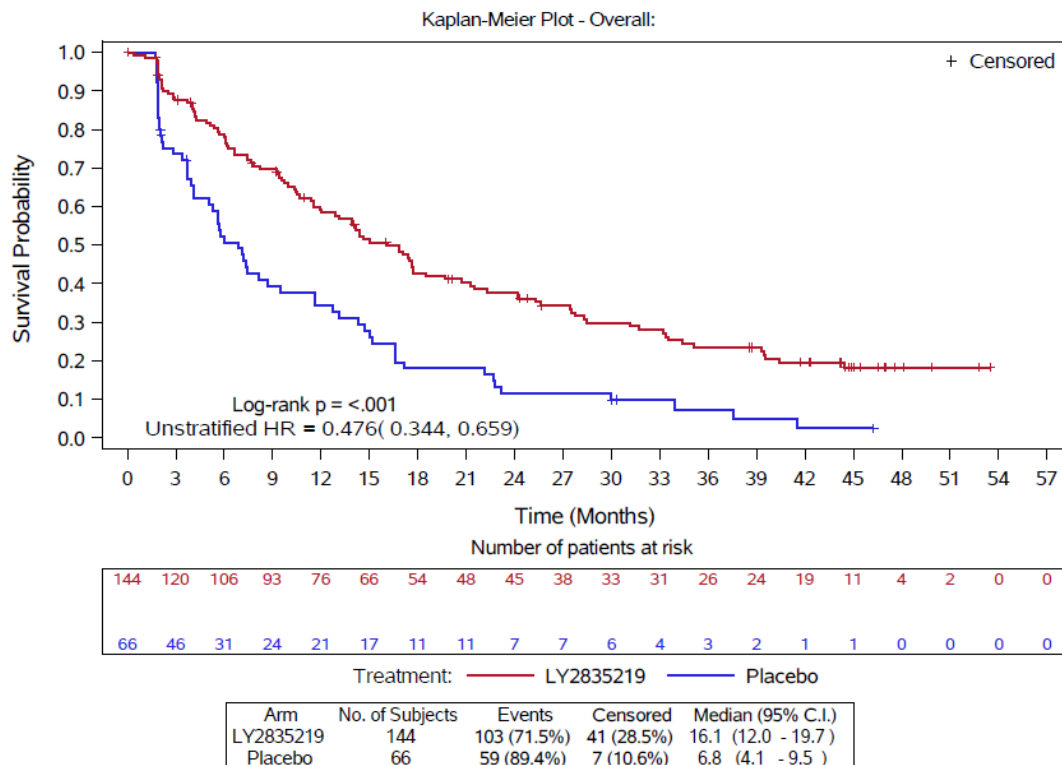


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

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-2 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 über einen BICR mittels

eines unabhängigen Komitees von Radiologen, somit ist davon auszugehen, dass die Behandlung dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprach.

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

4.3.1.3.1.3 Zeit bis 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 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<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"> - Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. - Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. - Tod, <p>je nachdem, welches Ereignis früher eintrat, betrachtet.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keines dieser Ereignisse hatte, 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> <p>Population:</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
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 4-26: 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-2	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 auf Endpunktebene 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 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	13/26 (50,0)	44,71 [17,59;54,08]	16/20 (80,0)	19,23 [13,38;26,93]	0,410 [0,193;0,873], 0,0167
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	156/24 6 (63,4)	24,03 [20,91;28,41]	95/128 (74,2)	22,22 [18,97;25,35]	0,750 [0,581;0,969], 0,0272
B1 (Zweitlinie)	92/144 (63,9)	22,19 [19,89;28,93]	58/66 (87,9)	17,42 [9,70;22,09]	0,560 [0,402;0,779], 0,0005
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis unter Abemaciclib+Fulvestrant 44,71 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 19,23 Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,410 [0,193;0,873], p=0,0167) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

Ein signifikanter Vorteil für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zeigte sich bei den postmenopausalen Patientinnen in den Populationen der Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,750 [0,581;0,969], p=0,0272) und der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,560 [0,402;0,779], p=0,0005).

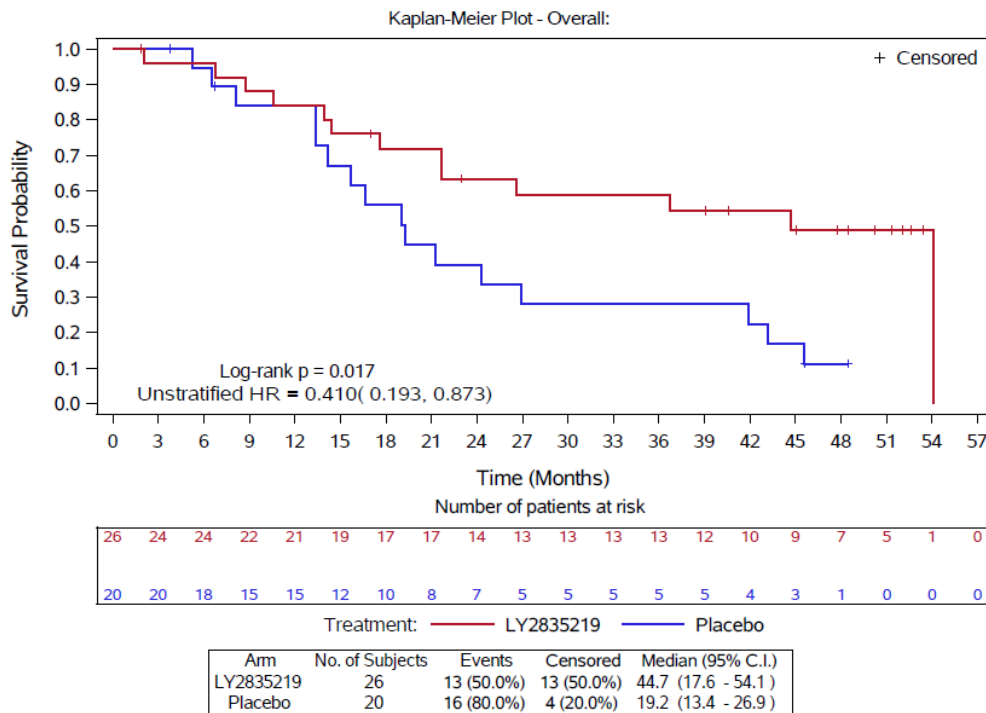


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

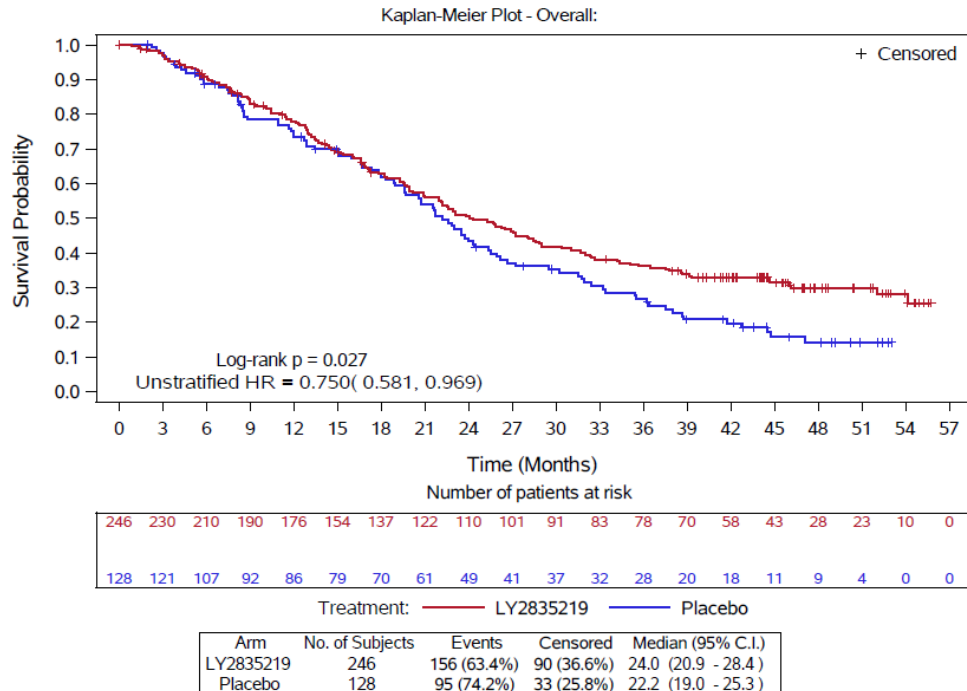


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

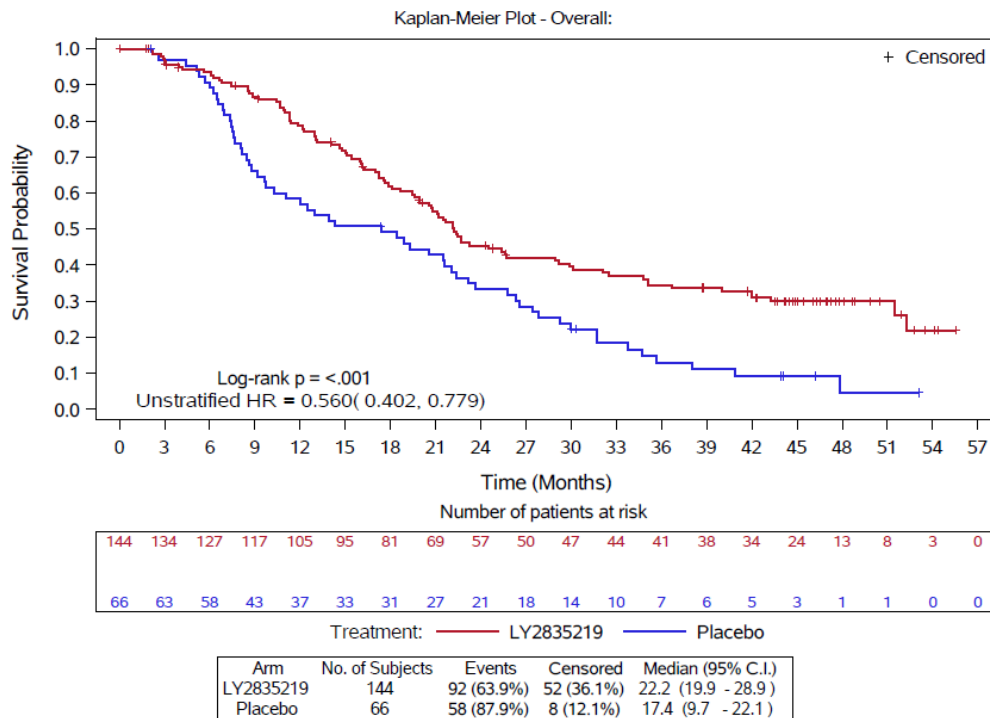


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

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 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 [67]. 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 (noch) nicht verlässlich bestimmt werden können [34]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden 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 4-28: Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt wurden vier Auswertungen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Von den gegebenen Therapien wurden die folgenden Therapien nicht als Chemotherapie bewertet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Everolimus und Exemestan (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen) Bevacizumab plus Anastrozol ○ Bevacizumab plus Durvalumab • Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie Zusätzlich zu den Kriterien in Definition 1 wurde zudem die Gabe eines der folgenden Chemotherapeutika nicht berücksichtigt (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen. Chemotherapien, bei denen die Applikationsform nicht sicher identifiziert werden konnte, z. B. Cyclophosphamid oral oder intravenös möglich, wurden für die Analyse ausgeschlossen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anthrazyklin NFI (intravenös und oral erhältlich: oral Idarubicin) ○ Capecitabin; Capecitabin+Bevacizumab ○ Cyclophosphamid ○ Methotrexat oral und intravenös ○ Vinorelbin ○ Tegafur/Gimeracil/Oteracil ○ Tegafur ○ Tegafur/Uracil <p>Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, werden 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-2 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-15).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse) Folgende endokrine Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Antiöstrogene ○ Aromatasehemmer ○ GnRH-Analoga ○ Medroxyprogesteronacetat • Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse) Folgende systemische Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anthrazykline

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antiöstrogene ○ Aromatasehemmer ○ Bisphosphonate ○ Calciumkombinationen ○ Kombinationen antineoplastischer Agenzien ○ GnRH-Analoga ○ Wirkstoffe in klinischen Studien: Etinostat, Indoximod, Ixazomib, Xentuzumab ○ Monoklonale Antikörper ○ Cyclophosphamid ○ Eribulin, Irinotecan ○ Denosumab ○ Taxol ○ Platinverbindungen ○ Medroxyprogesteronacetat ○ Proteinkinase-Inhibitoren ○ Pyrimidinanaloga ○ Everolimus ○ Taxane ○ Doxycyclinhydrochlorid ○ Vincaalkaloide <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie (bzw. intravenösen Chemotherapie/endokrinen Therapie/[jeglichen] Therapie) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Falls für die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt war, ob diese eine nachfolgende Chemotherapie (bzw. intravenöse Chemotherapie/endokrine Therapie/[jegliche] Therapie) erhielt, oder die Patientin bereits verstorben war, wurde die Zeit zum spätesten Datum, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war (bis einschließlich dem Datum des Datenschnitts), zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NFI: National Formulary of India; 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä- /Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	11/26 (42,3)	50,24 [18,28;NE]	17/20 (85,0)	17,46 [9,93;31,13]	0,271 [0,122;0,601], 0,0006
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	148/246 (60,2)	25,81 [19,63;32,19]	92/128 (71,9)	22,13 [16,60;26,37]	0,730 [0,562;0,947], 0,0175
B1 (Zweitlinie)	89/144 (61,8)	21,07 [17,72;25,71]	58/66 (87,9)	10,52 [7,63;19,17]	0,497 [0,356;0,694], <0,0001
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Fulvestrant 50,24 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 17,46 Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,271 [0,122;0,601], p=0,0006) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

Ein signifikanter Vorteil für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zeigte sich bei den postmenopausalen Patientinnen in den Populationen der Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], p=0,0175) und der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], p<0,0001).

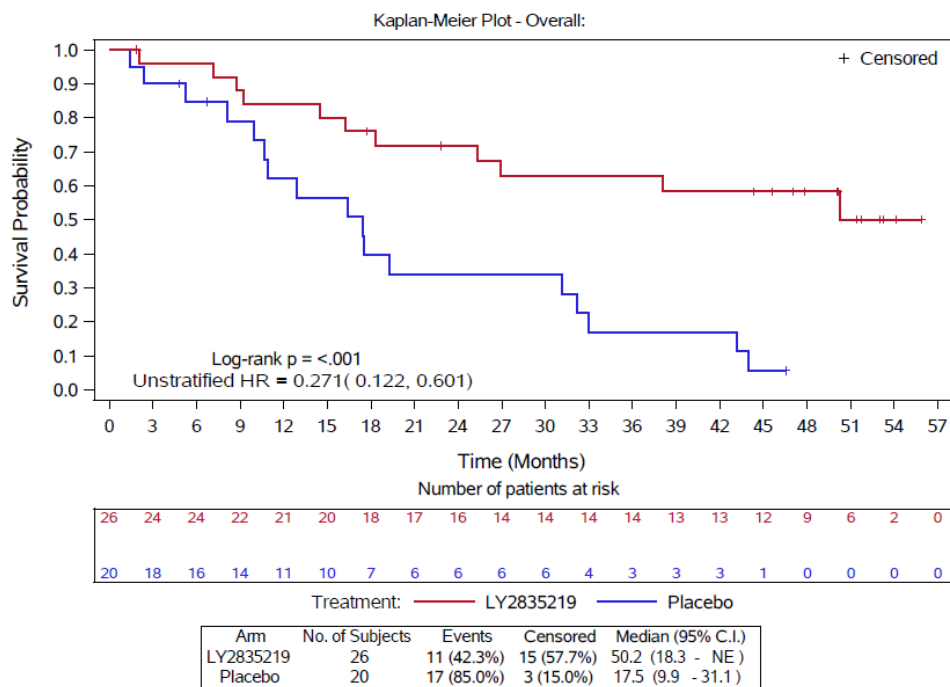


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

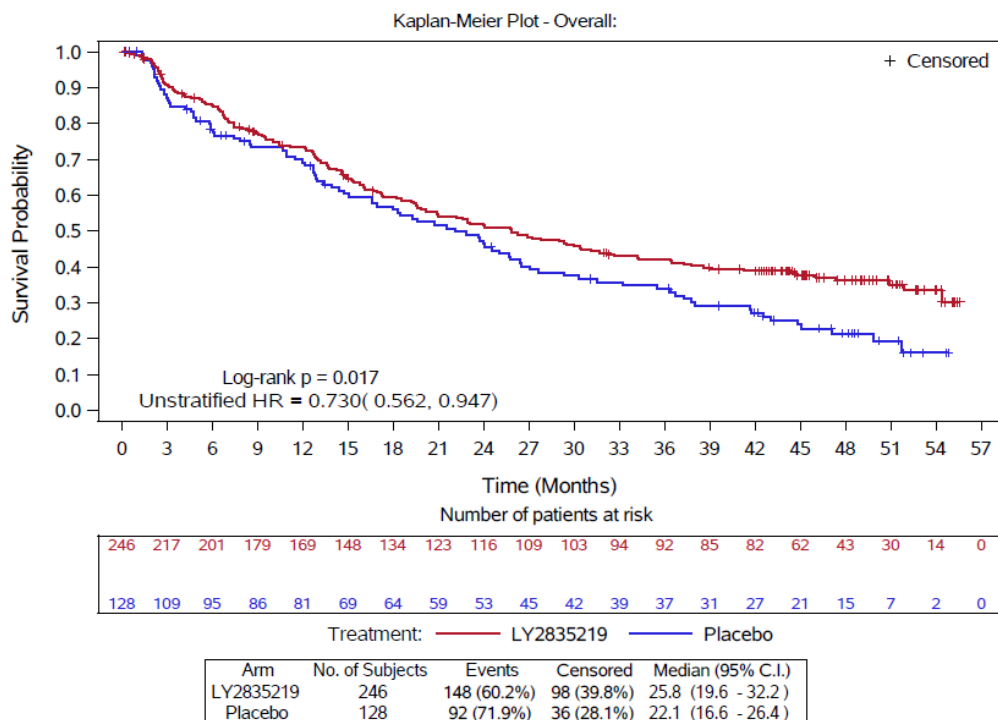


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

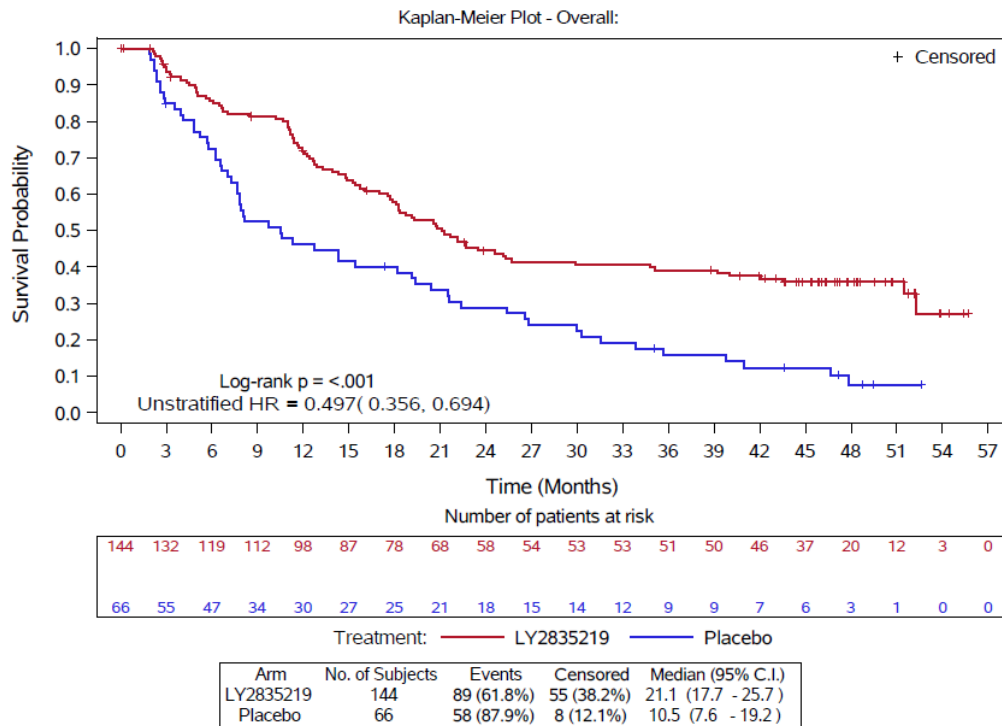


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä- /Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	50,24 [18,28;NE]	16/20 (80,0)	19,23 [13,55;32,19]	0,321 [0,144;0,714], 0,0034
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	143/246 (58,1)	31,13 [26,27;37,28]	86/128 (67,2)	26,37 [20,75;33,21]	0,774 [0,592;1,012]; 0,0606
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	87/144 (60,4)	25,15 [20,58;34,78]	55/66 (83,3)	19,73 [10,55;27,85]	0,602 [0,429;0,845]; 0,0030
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie lag ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,321 [0,144;0,714], p=0,0034) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant vor.

In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigte sich ebenfalls bei denjenigen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,602 [0,429;0,845], p=0,0030) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

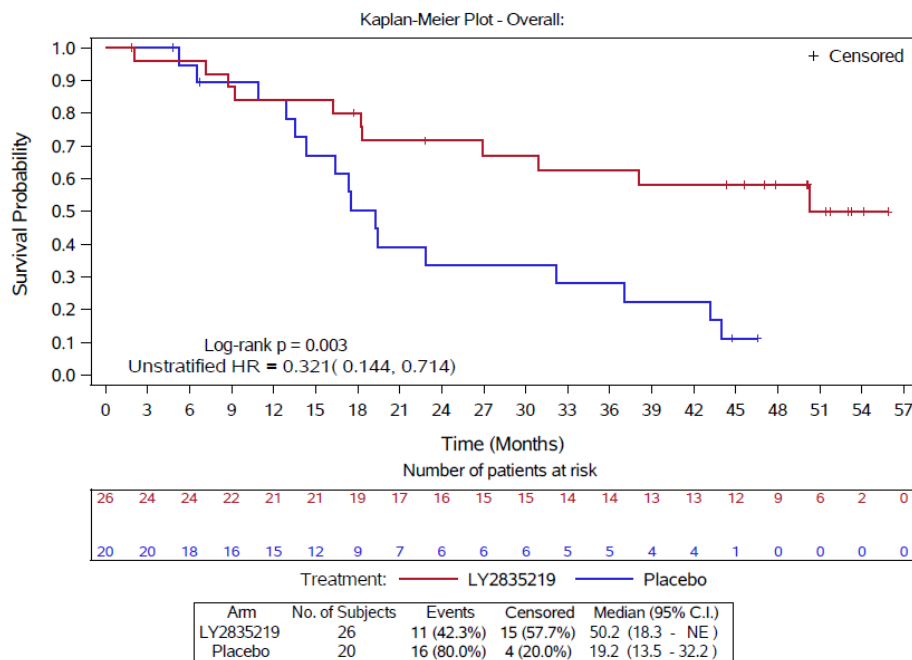


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

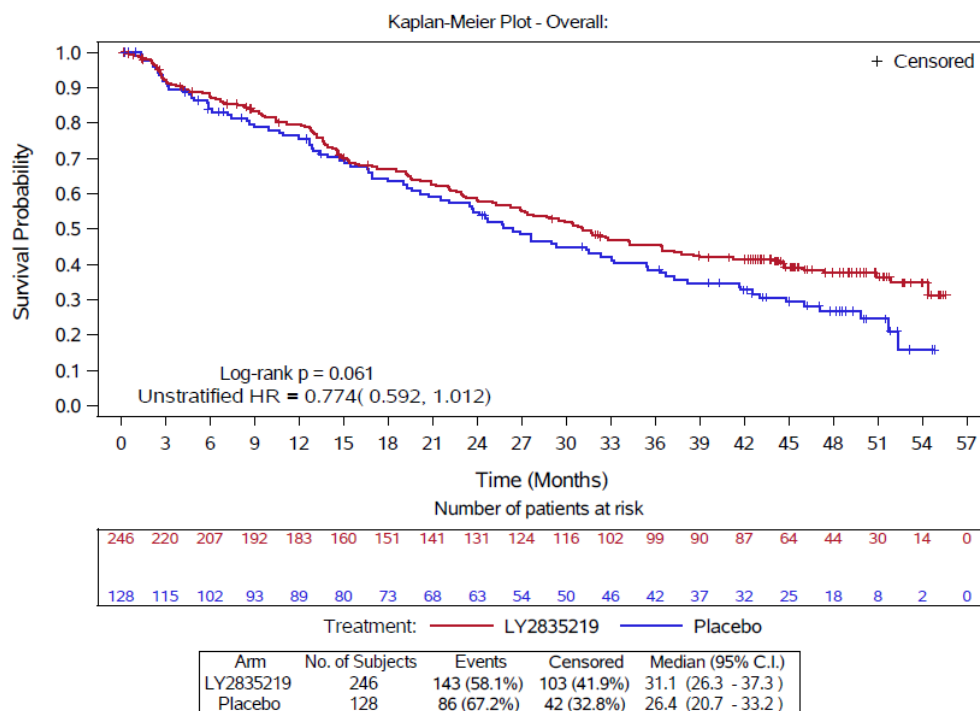


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

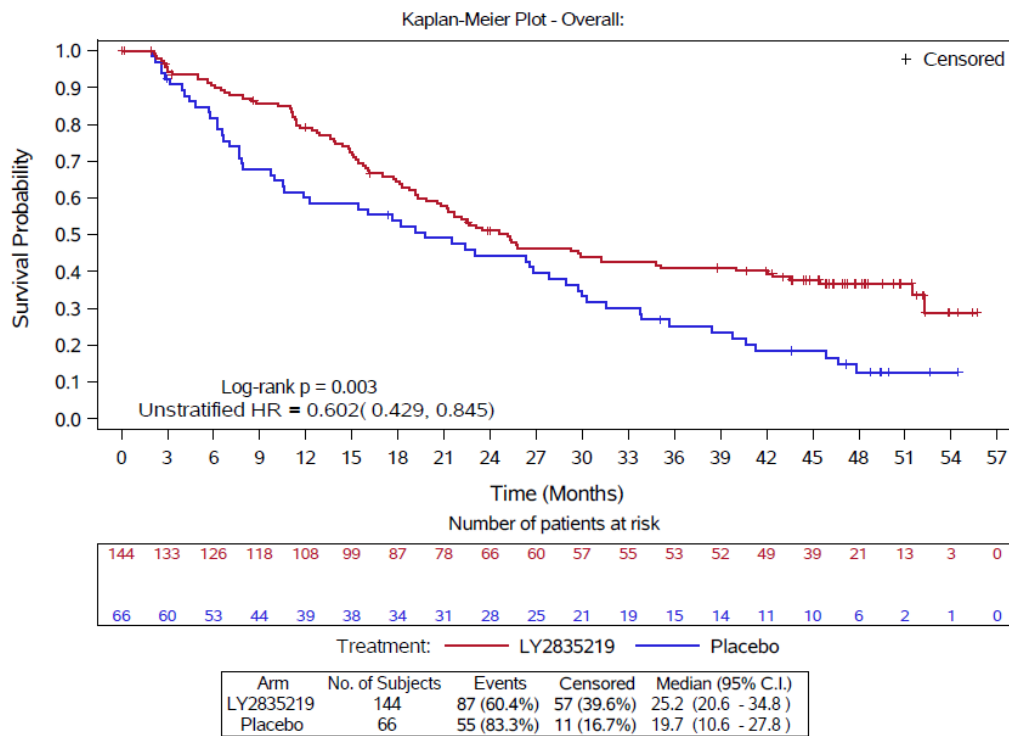


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	15/26 (57,7)	40,31 [16,24;NE]	17/20 (85,0)	12,89 [6,51;16,44]	0,364 [0,176;0,752], 0,0048
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	177/246 (72,0)	16,01 [13,22;18,41]	107/128 (83,6)	12,92 [10,95;17,36]	0,699 [0,548;0,890], 0,0035
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	114/144 (79,2)	15,58 [13,25;18,48]	63/66 (95,5)	6,35 [4,83;7,82]	0,477 [0,348;0,653], <0,0001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	13/26 (50,0)	42,87 [21,70;NE]	13/20 (65,0)	20,22 [10,65;39,06]	0,565 [0,259;1,231], 0,1483
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	168/246 (68,3)	21,60 [17,95;26,86]	102/128 (79,7)	19,92 [16,87;21,67]	0,685 [0,533;0,879], 0,0028
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	104/144 (72,2)	25,55 [19,92;29,33]	58/66 (87,9)	17,06 [11,08;20,45]	0,589 [0,426;0,815], 0,0012
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, werden 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-2 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-15).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen grundsätzlich die Ergebnisse der Hauptanalysen. Es zeigen sich signifikante Vorteile für Abemaciclib bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,364 [0,176;0,752], $p=0,0048$) sowie den postmenopausalen Patientinnen unabhängig von der Vortherapie (ohne endokrine Vorbehandlung: HR [95%-KI]: 0,699 [0,548;0,890], $p=0,0035$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,477 [0,348;0,653], $p<0,0001$).

Ein ähnliches Muster zeigt sich bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie. Hier gab es signifikante Vorteile für Abemaciclib bei den postmenopausalen Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,685 [0,533;0,879], $p=0,0028$) und bei den postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,589 [0,426;0,815], $p=0,0012$).

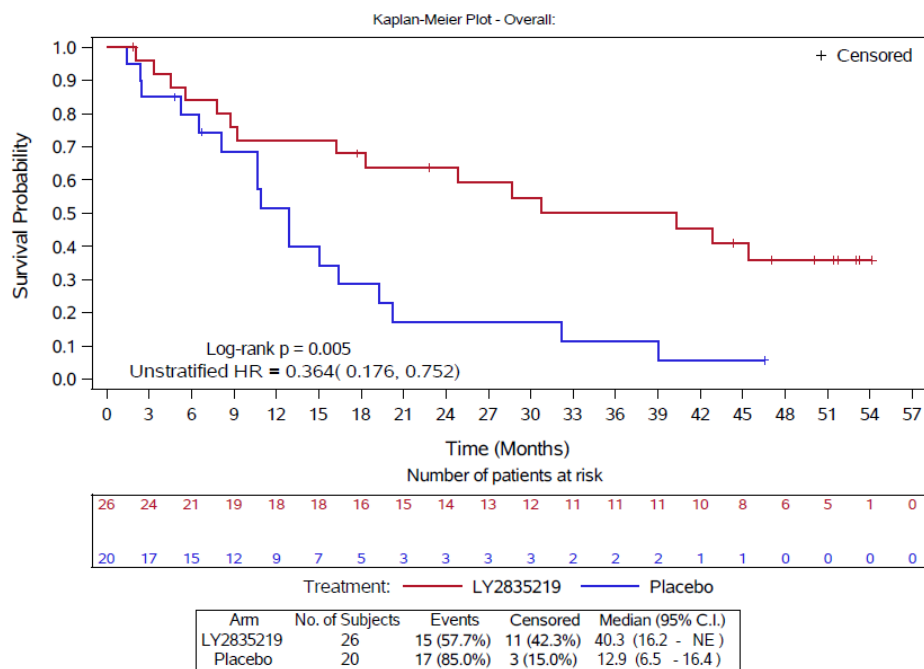


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

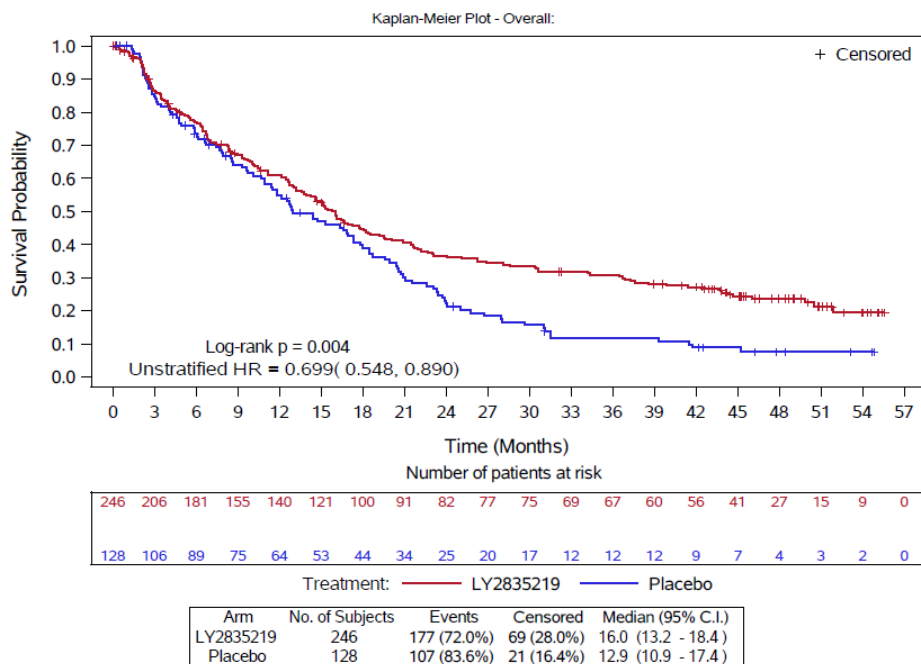


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

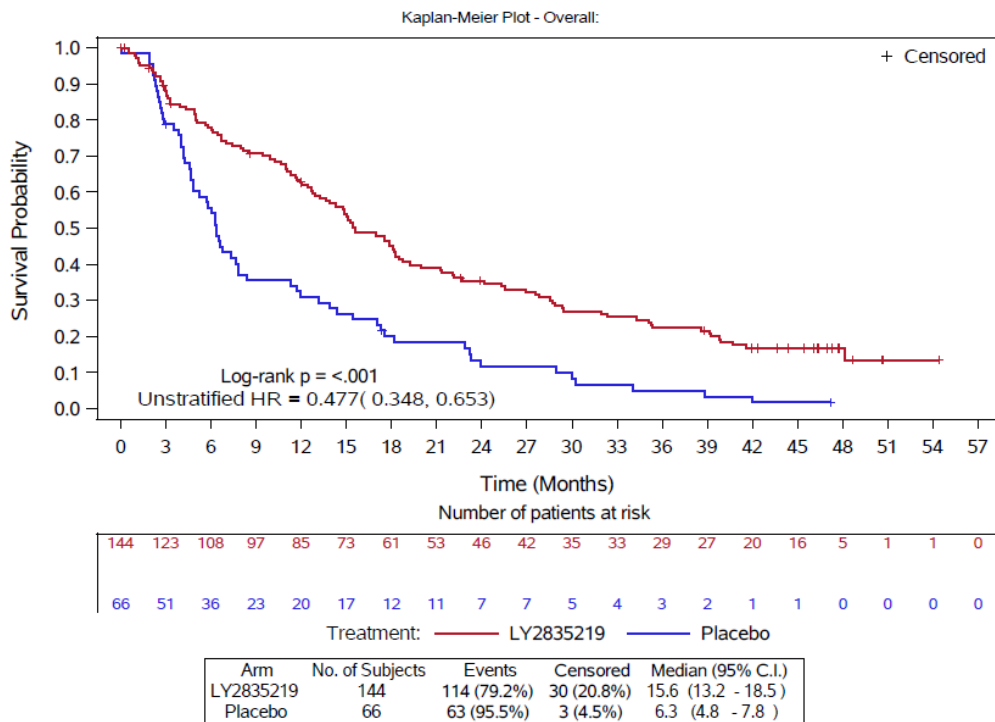


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

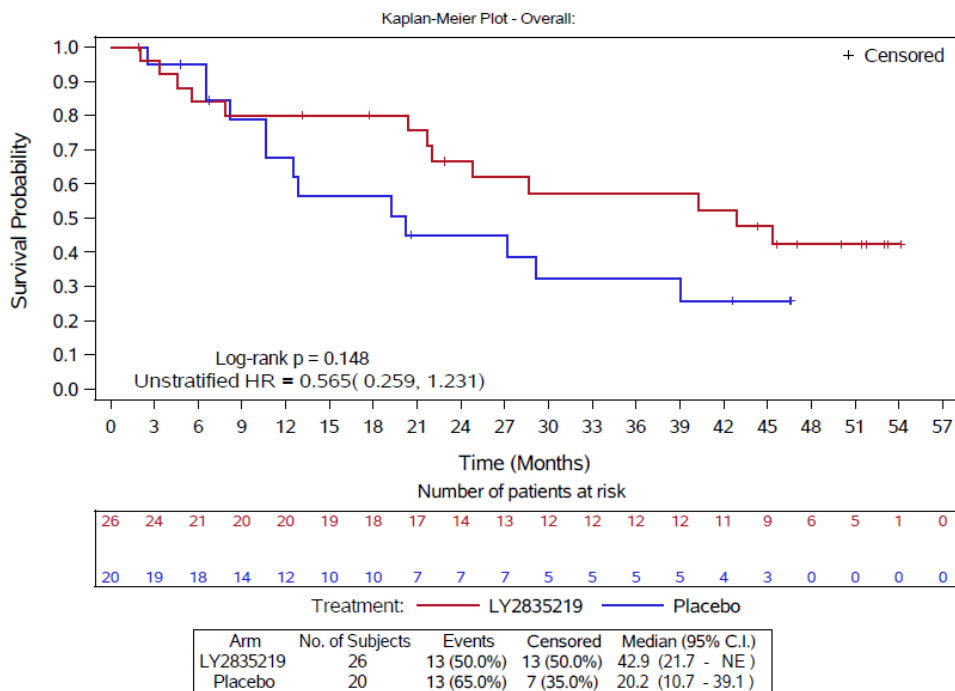


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

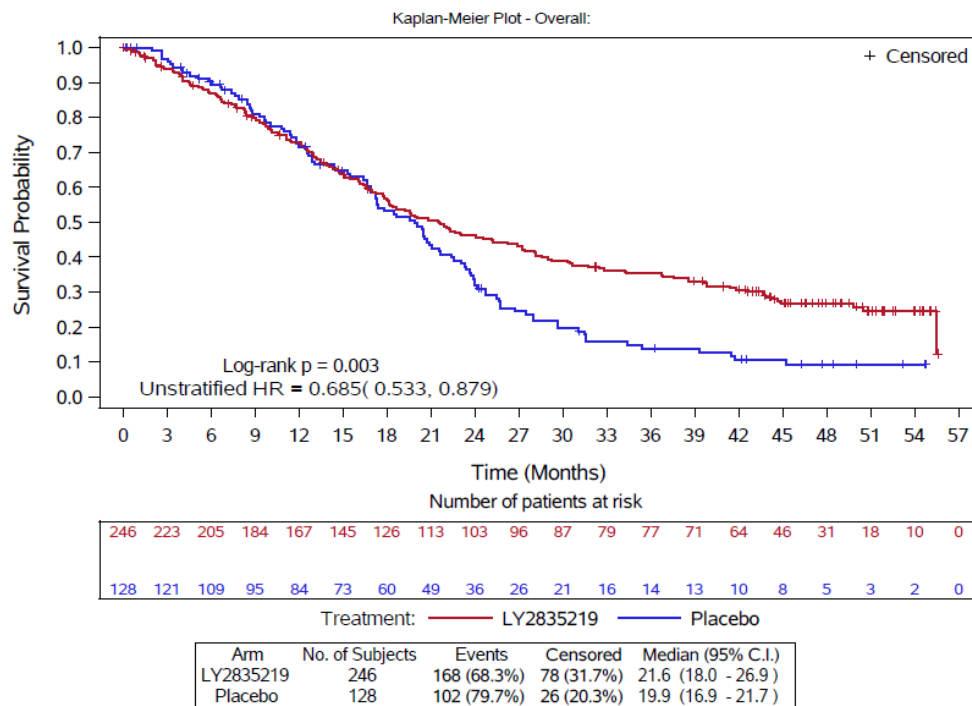


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

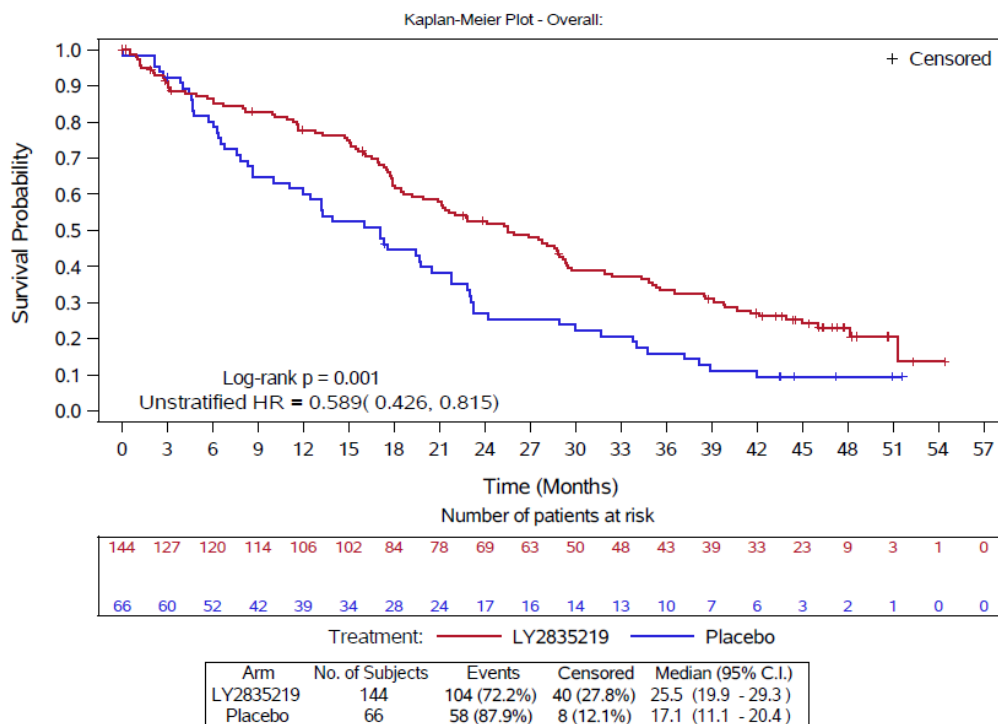


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

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 Studienende der MONARCH-2 verabreichten Chemotherapeutika, sind für den Versorgungskontext in Deutschland gleichermaßen relevant; daher ist von einer Übertragbarkeit auf den Deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 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 4-33: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz. • EORTC-QLQ-BR23: die vier Symptomskalen Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall. • mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ <p>Erhebungszeitpunkte: Alle Fragebögen wurden zur Baseline, am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurde für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung

Studie	Operationalisierung
	<p>betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald folgendes Ereignis stattfand:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus <p>Nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Das Ereignis Verbesserung konnte während des Kurzzeit-Follow-Ups (30 Tage) gewertet werden.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf wurde die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mehr als 2 Punkte gegenüber Baseline ○ Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe, gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [93] <p>Patientinnen, die zum Auswertzeitpunkt kein Ereignis für eine Skala aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Scores für diese Skala zensiert. Patientinnen ohne auswertbare Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patientinnen mit einem Ereignis nach einer Folge von mindestens einem nicht ausgefüllten oder nicht auswertbaren Fragebogen wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Fragebogens zensiert. Sollte dies die Baseline gewesen sein, so war der Zeitpunkt der Zensierung der der Randomisierung.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; WHO: World Health Organisation</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wird für den Endpunkt die Safety-Population. Diese unterscheidet sich von der ITT-Population lediglich um Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden und solche, die trotz Randomisierung in eine Gruppe die Therapie der anderen Behandlungsgruppe erhalten haben. Die Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0 zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht. Die Safety-Population enthält im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm fünf Patientinnen weniger.

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

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	26/26 (100,0)	19/20 (95,0)	26/26 (100,0)	20/20 (100,0)	25/26 (96,2)	20/20 (100,0)
Zyklus 2	24/24 (100,0)	19/19 (100,0)	24/24 (100,0)	19/19 (100,0)	24/24 (100,0)	18/19 (94,7)
Zyklus 3	22/22 (100,0)	18/18 (100,0)	22/22 (100,0)	18/18 (100,0)	22/22 (100,0)	17/18 (94,4)
Zyklus 5	22/22 (100,0)	15/16 (93,8)	22/22 (100,0)	15/16 (93,8)	22/22 (100,0)	15/16 (93,8)
Zyklus 7	21/21 (100,0)	13/13 (100,0)	20/21 (95,2)	13/13 (100,0)	21/21 (100,0)	13/13 (100,0)
Zyklus 9	18/19 (94,7)	10/11 (90,9)	18/19 (94,7)	10/11 (90,9)	18/19 (94,7)	10/11 (90,9)
Zyklus 11	18/18 (100,0)	8/9 (88,9)	18/18 (100,0)	8/9 (88,9)	18/18 (100,0)	8/9 (88,9)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Zyklus 13	18/18 (100,0)	7/7 (100,0)	18/18 (100,0)	6/7 (85,7)	18/18 (100,0)	6/7 (85,7)
Zyklus 16	18/18 (100,0)	5/5 (100,0)	18/18 (100,0)	5/5 (100,0)	18/18 (100,0)	5/5 (100,0)
Zyklus 19	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)
Zyklus 22	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)
Zyklus 25	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 28	13/13 (100,0)	2/3 (66,7)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 31	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 34	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 37	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 40	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 43	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 49	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 52	5/5 (100,0)	0/0 (0,0)	5/5 (100,0)	0/0 (0,0)	5/5 (100,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 55	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	13/17 (76,5)	16/17 (94,1)	14/17 (82,4)	16/17 (94,1)	14/17 (82,4)	16/17 (94,1)
Referenzen: [17]						
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität						

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	238/245 (97,1)	125/128 (97,7)	238/245 (97,1)	125/128 (97,7)	233/245 (95,1)	123/128 (96,1)
Zyklus 2	219/228 (96,1)	114/124 (91,9)	216/228 (94,7)	113/124 (91,1)	214/228 (93,9)	111/124 (89,5)
Zyklus 3	204/210 (97,1)	105/109 (96,3)	201/210 (95,7)	104/109 (95,4)	201/210 (95,7)	101/109 (92,7)
Zyklus 5	173/183 (94,5)	86/89 (96,6)	172/183 (94,0)	88/89 (98,9)	172/183 (94,0)	84/89 (94,4)
Zyklus 7	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)	158/169 (93,5)	75/77 (97,4)
Zyklus 9	145/152 (95,4)	70/71 (98,6)	145/152 (95,4)	69/71 (97,2)	144/152 (94,7)	68/71 (95,8)
Zyklus 11	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)	133/140 (95,0)	63/64 (98,4)
Zyklus 13	124/129 (96,1)	56/58 (96,6)	124/129 (96,1)	57/58 (98,3)	123/129 (95,3)	57/58 (98,3)
Zyklus 16	101/112 (90,2)	47/51 (92,2)	100/112 (89,3)	47/51 (92,2)	100/112 (89,3)	47/51 (92,2)
Zyklus 19	85/97 (87,6)	43/43 (100,0)	86/97 (88,7)	43/43 (100,0)	86/97 (88,7)	42/43 (97,7)
Zyklus 22	80/90 (88,9)	33/37 (89,2)	81/90 (90,0)	33/37 (89,2)	80/90 (88,9)	33/37 (89,2)
Zyklus 25	71/76 (93,4)	27/29 (93,1)	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)
Zyklus 28	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)	71/75 (94,7)	17/19 (89,5)
Zyklus 31	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)	62/70 (88,6)	16/17 (94,1)
Zyklus 34	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)
Zyklus 37	58/64 (90,6)	11/12 (91,7)	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)
Zyklus 40	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)
Zyklus 43	54/56 (96,4)	11/11 (100,0)	53/56 (94,6)	11/11 (100,0)	53/56 (94,6)	11/11 (100,0)
Zyklus 46	44/48 (91,7)	9/9 (100,0)	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)
Zyklus 49	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)	33/36 (91,7)	6/7 (85,7)
Zyklus 52	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 55	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 58	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Follow-up	135/180 (75,0)	84/106 (79,2)	136/180 (75,6)	84/106 (79,2)	136/180 (75,6)	81/106 (76,4)
Referenzen: [17]						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der Brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität						

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	141/143 (98,6)	66/66 (100,0)	141/143 (98,6)	66/66 (100,0)	136/143 (95,1)	66/66 (100,0)
Zyklus 2	127/132 (96,2)	63/65 (96,9)	126/132 (95,5)	63/65 (96,9)	124/132 (93,9)	63/65 (96,9)
Zyklus 3	118/123 (95,9)	57/59 (96,6)	118/123 (95,9)	56/59 (94,9)	114/123 (92,7)	56/59 (94,9)
Zyklus 5	109/111 (98,2)	44/45 (97,8)	109/111 (98,2)	44/45 (97,8)	106/111 (95,5)	43/45 (95,6)
Zyklus 7	95/100 (95,0)	33/35 (94,3)	95/100 (95,0)	32/35 (91,4)	93/100 (93,0)	33/35 (94,3)
Zyklus 9	90/95 (94,7)	23/23 (95,8)	92/95 (96,8)	23/24 (95,8)	91/95 (95,8)	23/24 (95,8)
Zyklus 11	83/89 (93,3)	21/22 (95,5)	83/89 (93,3)	21/22 (95,5)	84/89 (94,4)	21/20 (95,5)
Zyklus 13	77/79 (97,5)	20/21 (95,2)	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)
Zyklus 16	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)	64/70 (91,4)	15/16 (93,8)
Zyklus 19	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)	57/58 (98,3)	13/13 (100,0)
Zyklus 22	48/51 (94,1)	10/11 (90,9)	49/51 (96,1)	10/11 (90,9)	47/51 (92,2)	10/11 (90,9)
Zyklus 25	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)
Zyklus 28	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)
Zyklus 31	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)	29/33 (87,9)	7/7 (100,0)
Zyklus 34	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)
Zyklus 37	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)
Zyklus 40	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Zyklus 43	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)	21/22 (95,5)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)	13/18 (72,2)	2/2 (100,0)
Zyklus 49	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)	12/14 (85,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 52	4/6 (66,7)	1/1 (100,0)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 55	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 58	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	91/116 (78,4)	53/63 (84,1)	92/116 (79,3)	53/63 (84,1)	90/116 (77,6)	51/63 (81,0)
Referenzen: [17]						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der Brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität						

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-2 anhand der von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0 [76]) und EORTC-QLQ-BR23 sowie dem mBPI-sf erhoben. Für den Endpunkt Symptomatik wurden für die beiden Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 die jeweiligen Symptomskalen zur Symptomatik dieser Fragebögen betrachtet und als Zeit bis zu Verschlechterung ausgewertet. Für den Fragebogen mBPI-sf wurde nur die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ betrachtet.

Eine Übersicht aller Ergebnisse getrennt nach Fragebogen kann den nachfolgenden Tabelle 4-38, Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 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 stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-33).

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Appetitlosigkeit					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	8/26 (30,8)	51,75 [38,96;53,23]	5/20 (25,0)	32,12 [11,51;NE]	0,464 [0,136;1,582], 0,210
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	55/245 (22,4)	NE [47,05;NE]	26/128 (20,3)	48,46 [27,68;NE]	0,931 [0,582;1,491], 0,768
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	43/143 (30,1)	39,65 [28,47;NE]	22/66 (33,3)	34,95 [9,27;NE]	0,597 [0,354;1,009], 0,051
Diarrhö					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	14/26 (53,8)	39,12 [5,56;47,70]	2/20 (10,0)	NE [11,51;NE]	3,363 [0,730;15,494], 0,100
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	65/245 (26,5)	49,91 [44,48;NE]	15/128 (11,7)	NE [48,46;NE]	2,134 [1,213;3,753], 0,007
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	42/143 (29,4)	45,40 [38,96;54,41]	12/66 (18,2)	NE [23,05;NE]	1,269 [0,662;2,435], 0,479
Dyspnoe					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	8/26 (30,8)	NE [19,92;NE]	4/20 (20,0)	NE [9,27;NE]	0,927 [0,270;3,185], 0,899
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	65/245 (26,5)	47,21 [42,84;51,35]	23/128 (18,0)	NE [40,37;NE]	1,163 [0,718;1,883], 0,540
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	44/143 (30,8)	44,94 [33,37;49,02]	16/66 (24,2)	NE [23,97;NE]	0,930 [0,520;1,665], 0,809

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Fatigue					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	NE [18,94;NE]	8/20 (40,0)	17,16 [7,43;NE]	0,454 [0,166;1,242], 0,115
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	90/245 (36,7)	41,33 [32,48;52,08]	53/128 (41,4)	22,59 [11,51;39,19]	0,726 [0,514;1,027], 0,068
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	71/143 (49,7)	22,88 [14,60;29,95]	37/66 (56,1)	7,59 [4,67;28,47]	0,675 [0,451;1,012], 0,054
Finanzielle Schwierigkeiten					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	5/26 (19,2)	NE [NE;NE]	3/20 (15,0)	NE [10,59;NE]	0,960 [0,223;4,128], 0,957
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	45/245 (18,4)	NE [50,47;NE]	24/128 (18,8)	51,91 [44,78;NE]	0,751 [0,454;1,241], 0,262
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	17/143 (11,9)	NE [NE;NE]	9/66 (13,6)	38,86 [23,97;NE]	0,581 [0,257;1,317], 0,188
Verstopfung					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	3/26 (11,5)	NE [NE;NE]	5/20 (25,0)	39,85 [9,21;39,85]	0,210 [0,047;0,932], 0,026
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	33/245 (13,5)	NE [47,67;NE]	24/128 (18,8)	49,74 [35,97;NE]	0,526 [0,308;0,900], 0,017
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	29/143 (20,3)	NE [38,96;NE]	15/66 (22,7)	NE [15,68;NE]	0,543 [0,287;1,027], 0,057

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Schlaflosigkeit					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	7/26 (26,9)	51,35 [47,70;NE]	8/20 (40,0)	19,69 [3,75;NE]	0,339 [0,110;1,049], 0,050
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	47/245 (19,2)	51,85 [46,88;NE]	25/128 (19,5)	NE [30,08;NE]	0,707 [0,430;1,162], 0,169
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	36/143 (25,2)	41,95 [34,32;NE]	18/66 (27,3)	34,95 [15,72;NE]	0,580 [0,325;1,034], 0,062
Übelkeit und Erbrechen					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	8/26 (30,8)	53,23 [19,92;53,23]	2/20 (10,0)	NE [10,59;NE]	1,634 [0,326;8,189], 0,546
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	50/245 (20,4)	NE [47,67;NE]	35/128 (27,3)	30,71 [22,68;46,09]	0,542 [0,349;0,843], 0,006
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	32/143 (22,4)	44,94 [41,46;NE]	21/66 (31,8)	28,47 [9,63;NE]	0,491 [0,280;0,859], 0,011
Schmerz					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	47,70 [38,96;NE]	5/20 (25,0)	35,93 [10,59;NE]	0,706 [0,215;2,322], 0,565
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	64/245 (26,1)	51,85 [42,90;NE]	38/128 (29,7)	33,34 [17,79;NE]	0,691 [0,458;1,042], 0,075
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	41/143 (28,7)	44,19 [29,95;NE]	26/66 (39,4)	22,95 [12,69;37,48]	0,485 [0,294;0,802], 0,004

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B2)

Die Skala Verstopfung zeigte für die Population B2 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,210 [0,047;0,932], p=0,026). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunktes Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (A1)

Für die Population A1 zeigte die Skala Verstopfung einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant HR [95%-KI]: 0,526 [0,308;0,900], p=0,017). Ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant war die Skala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,542 [0,349;0,843], p=0,006). In der Skala Diarrhö ergaben sich Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population (HR [95%-KI]: 2,134 [1,213;3,753], p=0,007). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunktes Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1)

Die Skala Übelkeit und Erbrechen war für die Population B1 statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,491 [0,280;0,859], p=0,011). Bei der Skala Schmerz zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile (HR [95%-KI]: 0,485 [0,294;0,802], p=0,004). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunktes Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

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 stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-33).

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Symptome im Armbereich					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	7/26 (26,9)	52,08 [31,04;52,08]	5/20 (25,0)	NE [9,53;NE]	0,420 [0,113;1,561], 0,185
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	65/245 (26,5)	51,52 [41,03;NE]	51/128 (39,8)	25,12 [13,18;40,37]	0,483 [0,332;0,701], <0,001
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	43/143 (30,1)	36,85 [28,93;50,63]	16/66 (24,2)	37,48 [16,57;NE]	0,851 [0,475;1,526], 0,592
Symptome im Brustbereich					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	4/26 (15,4)	NE [47,24;NE]	2/20 (10,0)	NE [10,59;NE]	0,769 [0,122;4,856], 0,779
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	28/245 (11,4)	NE [53,03;NE]	20/128 (15,6)	NE [32,22;NE]	0,501 [0,278;0,904], 0,020
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	13/143 (9,1)	NE [NE;NE]	5/66 (7,6)	NE [23,97;NE]	0,714 [0,248;2,057], 0,531

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	6/26 (23,1)	NE [42,21;NE]	7/20 (35,0)	30,51 [9,34;NE]	0,311 [0,094;1,028], 0,045
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	76/245 (31,0)	42,77 [39,42;NE]	30/128 (23,4)	38,96 [23,01;NE]	1,165 [0,761;1,785], 0,488
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	52/143 (36,4)	40,70 [25,32;49,02]	16/66 (24,2)	28,47 [13,87;NE]	1,071 [0,606;1,894], 0,820
Belastung durch Haarausfall					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	4/26 (15,4)	39,62 [0,99;39,62]	1/20 (5,0)	NE [5,59;NE]	0,924 [0,094;9,079], 0,946
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	14/245 (5,7)	39,85 [3,78;NE]	4/128 (3,1)	25,84 [19,69;NE]	2,346 [0,760;7,239], 0,128
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	10/143 (7,0)	46,55 [7,46;46,55]	2/66 (30,3)	NE [4,08;NE]	1,565 [0,327;7,495], 0,572
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B2)

Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,311 [0,094;1,028], p=0,045). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunktes Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (A1)

Bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], p<0,001 bzw. 0,501 [0,278;0,904], p=0,020). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunktes Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1)

In der Population B1 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Symptomatik gemessen mittels EORTC-QLQ-BR23.

mBPI-sf, „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“

Die Schmerzen wurden anhand der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf häufig der Fokus gelegt [89; 92]. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier entweder ein Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [93]) definiert.

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden					
Prä-/Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	14/26 (53,8)	15,95 [1,91;44,48]	7/20 (35,0)	27,25 [9,44;45,63]	1,163 [0,462;2,929], 0,745
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	124/245 (50,6)	11,15 [6,02;14,76]	64/128 (50,0)	9,34 [5,79;18,41]	0,947 [0,700;1,282], 0,722
B1 (Zweitlinie)	70/143 (49,0)	13,94 [9,27;22,16]	32/66 (48,5)	5,98 [2,60;20,28]	0,744 [0,487;1,137], 0,171
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in keiner der Populationen statistisch signifikant.

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; 75; 76]. Diese sind in der Onkologie und im speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77; 81-85]. Auch die Erfassung eines spezifischen körperlichen Symptoms wie Schmerzen mittels geeigneter Instrumente wird durch die Leitlinien explizit zur Erfassung der Patientenbelastung und Verbesserung der Bedürfnisorientierung in der Versorgung der Patientinnen als regelhaft durchzuführen empfohlen [16]. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, jeweils Symptomskalen mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 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 4-41: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Resultate der folgenden Messinstrumente betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS • EQ-5D VAS <p>Statistische Modelle: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für ECOG-PS wurde die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ECOG-PS ≥ 2. • Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald folgendes Ereignis stattfand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens 7 Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensuriert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Das Ereignis Verbesserung konnte während des Kurzzeit-Follow-Ups (30 Tage) gewertet werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population.</p>
<p>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</p>	

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

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	26/26 (100,0)	20/20 (100,0)
Zyklus 2	24/24 (100,0)	19/19 (100,0)
Zyklus 3	22/22 (100,0)	18/18 (100,0)
Zyklus 5	22/22 (100,0)	15/16 (93,8)
Zyklus 7	21/21 (100,0)	13/13 (100,0)
Zyklus 9	18/19 (94,7)	10/11 (90,9)
Zyklus 11	18/18 (100,0)	8/9 (88,9)
Zyklus 13	18/18 (100,0)	7/7 (100,0)
Zyklus 16	18/18 (100,0)	5/5 (100,0)
Zyklus 19	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)
Zyklus 22	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)
Zyklus 25	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 28	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 31	13/13 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 34	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 37	11/11 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 40	11/11 (100,0)	1/2 (50,0)
Zyklus 43	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 49	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 52	5/5 (100,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 55	2/2 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	14/17 (82,4)	16/17 (94,1)
Referenzen: [17]		
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	237/245 (96,7)	125/128 (97,7)
Zyklus 2	217/228 (95,2)	115/124 (92,7)
Zyklus 3	202/209 (96,7)	104/109 (95,4)
Zyklus 5	170/183 (92,9)	87/89 (97,8)
Zyklus 7	158/169 (93,5)	76/77 (98,7)
Zyklus 9	144/152 (94,7)	70/71 (98,6)
Zyklus 11	134/140 (95,7)	63/64 (98,4)
Zyklus 13	123/129 (95,3)	57/58 (98,3)
Zyklus 16	101/112 (90,2)	47/51 (92,2)
Zyklus 19	86/97 (88,7)	43/43 (100,0)
Zyklus 22	81/90 (90,0)	33/37 (89,2)
Zyklus 25	71/76 (93,4)	28/29 (96,6)
Zyklus 28	71/75 (94,7)	16/19 (84,2)
Zyklus 31	62/70 (88,6)	15/17 (88,2)
Zyklus 34	61/67 (91,0)	15/15 (100,0)
Zyklus 37	59/64 (92,2)	11/12 (91,7)
Zyklus 40	54/58 (93,1)	12/12 (100,0)
Zyklus 43	54/56 (96,4)	11/11 (100,0)
Zyklus 46	45/48 (93,8)	9/9 (100,0)
Zyklus 49	33/36 (91,7)	7/7 (100,0)
Zyklus 52	18/21 (85,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 55	12/16 (75,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 58	7/7 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	137/178 (77,0)	84/104 (80,8)
Referenzen: [17]		
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	141/143 (98,6)	65/66 (98,5)
Zyklus 2	127/132 (96,2)	64/65 (98,5)
Zyklus 3	119/123 (96,7)	57/59 (96,6)
Zyklus 5	110/111 (99,1)	44/45 (97,8)
Zyklus 7	96/100 (96,0)	33/35 (94,3)
Zyklus 9	90/95 (94,7)	23/24 (95,8)
Zyklus 11	84/89 (94,4)	21/22 (95,5)
Zyklus 13	76/79 (96,2)	20/21 (95,2)
Zyklus 16	65/70 (92,9)	15/16 (93,8)
Zyklus 19	58/58 (100,0)	13/13 (100,0)
Zyklus 22	49/51 (96,1)	10/11 (90,9)
Zyklus 25	43/45 (95,6)	10/10 (100,0)
Zyklus 28	38/40 (95,0)	7/7 (100,0)
Zyklus 31	30/33 (90,9)	7/7 (100,0)
Zyklus 34	24/29 (82,8)	4/4 (100,0)
Zyklus 37	25/27 (92,6)	4/4 (100,0)
Zyklus 40	22/24 (91,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 43	22/22 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 46	14/18 (77,8)	2/2 (100,0)
Zyklus 49	13/14 (92,9)	1/1 (100,0)
Zyklus 52	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 55	1/2 (50,0)	0/0 (0,0)
Zyklus 58	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Follow-up	91/113 (80,5)	52/62 (83,9)
Referenzen: [17]		
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	NE [NE;NE]	4/20 (20,0)	NE [9,80;NE]	0,000 [0,000;NE], 0,016
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	31/245 (12,7)	NE [NE;NE]	20/128 (15,6)	NE [39,85;NE]	0,738 [0,419;1,297], 0,289
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	19/143 (13,3)	NE [NE;NE]	9/66 (13,6)	NE [NE;NE]	0,753 [0,337;1,683], 0,488
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte)					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	44,25 [30,51;NE]	4/20 (20,0)	NE [10,59;NE]	0,941 [0,275;3,227], 0,923
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	66/245 (26,9)	48,36 [45,70;NE]	48/128 (37,5)	24,23 [16,67;48,89]	0,580 [0,398;0,845], 0,004
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	62/143 (43,4)	27,65 [16,60;38,73]	23/66 (34,8)	16,60 [12,69;34,95]	0,890 [0,548;1,446], 0,632

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte)					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	44,25 [30,51;NE]	4/20 (20,0)	NE [10,59;NE]	0,941 [0,275;3,227], 0,923
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	63/245 (25,7)	48,36 [45,70;NE]	46/128 (35,9)	26,76 [19,76;NE]	0,581 [0,395;0,853], 0,005
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	61/143 (42,7)	30,44 [16,60;38,73]	23/66 (34,8)	19,36 [12,69;34,95]	0,879 [0,540;1,428], 0,596
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala					

ECOG-PS

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant trat bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS ≥ 2 in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung auf (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], p=0,016).

EQ-5D VAS

Bei der VAS des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,580 [0,398;0,845], p=0,004).

Eine weitere Analyse unter Verwendung einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigte die Vorteile in derselben Population.

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-2 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 [94].

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; 84; 100; 101].

Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 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 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
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-2 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 Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50 entnommen werden. Den Tabellen folgt jeweils eine detaillierte Beschreibung statistisch signifikanter Ergebnisse.

EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und 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 eine Reduktion um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus stattfand.

Tabelle 4-49: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Globaler Gesundheitsstatus					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	5/26 (19,2)	NE [35,54;NE]	6/20 (30,0)	22,65 [9,21;NE]	0,332 [0,090;1,222], 0,083
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	71/245 (29,0)	45,99 [40,31;NE]	36/128 (28,1)	32,48 [22,68;NE]	0,837 [0,557;1,257], 0,390
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	57/143 (39,9)	30,81 [19,27;38,96]	28/66 (42,4)	14,56 [5,98;28,47]	0,633 [0,400;1,000], 0,049
Kognitive Funktion					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	47,70 [18,94;NE]	8/20 (40,0)	19,36 [5,82;NE]	0,434 [0,156;1,206], 0,101
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	65/245 (26,5)	50,43 [43,30;NE]	37/128 (28,9)	44,78 [25,05;54,81]	0,756 [0,503;1,137], 0,177
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	52/143 (36,3)	33,93 [19,76;41,46]	25/66 (37,9)	16,57 [9,63;28,47]	0,655 [0,404;1,064], 0,085

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Emotionale Funktion					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	3/26 (11,5)	NE [44,25;NE]	3/20 (15,0)	NE [10,59;NE]	0,286 [0,050;1,631], 0,142
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	48/245 (19,6)	55,13 [51,85;55,59]	23/128 (18,0)	51,91 [51,91;NE]	0,875 [0,528;1,452], 0,605
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	37/143 (25,9)	44,22 [29,95;NE]	22/66 (33,3)	23,05 [13,18;37,48]	0,468 [0,272;0,806], 0,005
Körperliche Funktion					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	4/26 (15,4)	NE [NE;NE]	5/20 (25,0)	33,17 [10,59;NE]	0,374 [0,097;1,445], 0,140
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	66/245 (26,9)	47,67 [39,81;NE]	34/128 (26,6)	44,78 [26,76;NE]	0,853 [0,562;1,294], 0,452
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	37/143 (25,9)	44,91 [27,68;NE]	22/66 (33,3)	28,47 [9,27;NE]	0,536 [0,314;0,916], 0,021
Rollenfunktion					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	47,70 [37,58;NE]	8/20 (40,0)	38,70 [10,59;42,87]	0,369 [0,122;1,117], 0,067
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	71/245 (29,0)	47,67 [38,93;55,59]	42/128 (32,8)	40,37 [22,16;49,74]	0,723 [0,490;1,065], 0,100
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	56/143 (39,2)	35,97 [27,29;44,94]	26/66 (39,4)	19,89 [7,99;33,11]	0,724 [0,451;1,164], 0,180

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Soziale Funktion					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	5/26 (19,2)	NE [51,42;NE]	5/20 (25,0)	24,89 [9,34;NE]	0,336 [0,087;1,292], 0,098
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	63/245 (25,7)	51,85 [44,48;NE]	42/128 (32,8)	33,24 [20,32;40,60]	0,576 [0,385;0,863], 0,007
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	53/143 (37,1)	31,23 [22,75;46,55]	23/66 (34,8)	23,05 [12,69;NE]	0,786 [0,479;1,292], 0,338
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B2)

In der Population B2 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC-QLQ-C30.

Postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (A1)

Bezüglich der Skala soziale Funktion zeigten sich Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,576 [0,385;0,863], p=0,007). Für alle weiteren der im Rahmen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,633 [0,400;1,000], p=0,049 bzw. HR [95%-KI]: 0,468 [0,272;0,806], p=0,005 bzw. HR [95%-KI]: 0,536 [0,314;0,916], p=0,021). Für alle weiteren der im Rahmen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

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 eine Reduktion um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus stattfand.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Körperbild					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	6/26 (23,1)	NE [23,54;NE]	3/20 (15,0)	NE [NE;NE]	0,981 [0,239;4,035], 0,979
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	58/245 (23,7)	NE [43,50;NE]	28/128 (21,9)	44,78 [37,58;NE]	0,867 [0,548;1,370], 0,542
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	40/143 (28,0)	NE [24,89;NE]	13/66 (19,7)	34,55 [17,06;NE]	1,103 [0,586;2,074], 0,763

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zukunftsperspektive					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	3/26 (11,5)	NE [NE;NE]	3/20 (6,7)	36,89 [13,15;NE]	0,319 [0,050;2,057], 0,208
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	38/245 (15,5)	NE [51,85;NE]	17/128 (13,3)	54,81 [40,60;54,81]	0,996 [0,559;1,775], 0,987
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	37/143 (25,9)	41,72 [32,38;NE]	7/66 (10,6)	NE [37,48;NE]	1,525 [0,672;3,457], 0,309
Freude an Sex					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	NE [5,59;NE]	1/20 (5,0)	NE [1,87;NE]	0,648 [0,058;7,214], 0,722
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	7/245 (2,9)	NE [5,56;NE]	5/128 (3,9)	NE [3,75;NE]	0,992 [0,314;3,129], 0,987
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	11/143 (7,7)	40,70 [9,17;44,48]	2/66 (3,0)	NE [7,63;NE]	1,471 [0,311;6,949], 0,627

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Sexuelle Aktivität					
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	7/26 (26,9)	NE [11,93;NE]	4/20 (20,0)	45,63 [12,89;45,63]	0,928 [0,267;3,225], 0,907
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	33/245 (13,5)	NE [NE;NE]	15/128 (11,7)	NE [NE;NE]	1,070 [0,580;1,975], 0,827
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	17/143 (11,9)	NE [NE;NE]	8/66 (12,1)	42,41 [42,41;NE]	0,621 [0,264;1,462], 0,270
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

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

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; 75; 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 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<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: Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wurden 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 Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis • Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 • Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch ○ Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente <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>Deskriptiv wurden zusätzlich dargestellt: Inzidenzraten für SOC und/oder PT^a 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 ≥ 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).</p> <p>Population: Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (hier auch Randomized-and-Treated-Population genannt).</p>

Studie	Operationalisierung
a: Zu berücksichtigen ist, dass die PT stellenweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [17]. 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 4-51) 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 [14] gesondert aufgeführte unerwünschte Ereignisse Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö, erhöhter ALT- und AST-Wert, venöse Thromboembolie, erhöhter Kreatinin-Wert sowie ILD/Pneumonitis. 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) [126]; zudem treten häufig Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf [14; 127; 128]. 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 [126].

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

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONARCH-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
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-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Safety-Population alle Patientinnen enthielt, die mindestens eine Dosis irgendeiner Studienmedikation enthalten hat. Die Safety-Population enthält im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm fünf Patientinnen weniger.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	25/26 (96,2)	0,13 [0,07;0,23]	19/20 (95,0)	0,44 [0,16;1,58]	2,547 [1,315;4,932], 0,005
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	242/245 (98,8)	0,13 [0,10;0,13]	117/128 (91,4)	0,58 [0,49;0,95]	2,673 [2,112;3,382], <0,001
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	140/143 (97,9)	0,10 [0,07;0,13]	59/66 (89,4)	0,54 [0,26;0,95]	2,592 [1,868;3,597], <0,001
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für alle Populationen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis: prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vortherapie (HR [95%-KI]: 2,547 [1,315;4,932], p=0,005), postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vortherapie (HR [95%-KI]: 2,673 [2,112;3,382], p<0,001) und postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vortherapie (HR [95%-KI]: 2,592 [1,868;3,597], p<0,001). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (je nach Population zwischen 97,9 und 100,0% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu Werten zwischen 89,4 und 95,7% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 30\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	20/26 (76,9)	3/20 (15,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	142/245 (58,0)	14/128 (10,9)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	88/143 (61,5)	7/66 (10,6)	
		Neutropenie			
	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	17/26 (65,4)	2/20 (10,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	111/245 (45,3)	3/128 (2,3)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	71/143 (49,7)	3/66 (4,5)	
		Anämie			
		Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	2/20 (10,0)
	Postmenopausal				
	<i>A1 (Erstlinie)</i>		77/245 (31,4)	7/128 (5,5)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>		52/143 (36,4)	2/66 (3,0)	
	Leukopenie				
	Prä-/Perimenopausal		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	14/26 (53,8)	2/20 (10,0)
		Postmenopausal			
<i>A1 (Erstlinie)</i>		73/245 (29,8)	2/128 (1,6)		
<i>B1 (Zweitlinie)</i>		47/143 (32,9)	0/66 (0,0)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	24/26 (92,3)	14/20 (70,0)
	Postmenopausal				
	<i>A1 (Erstlinie)</i>		232/245 (94,7)	81/128 (63,3)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>		134/143 (93,7)	43/66 (65,2)	
	Diarrhö				
	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	21/26 (80,8)	5/20 (25,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	210/245 (85,7)	35/128 (27,3)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	129/143 (90,2)	18/66 (27,3)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
	Abdominal- schmerz	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	10/26 (38,5)	1/20 (5,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	89/245 (36,3)	23/128 (18,0)
	Übelkeit	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	56/143 (39,2)	12/66 (18,2)
		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	5/20 (25,0)
		Postmenopausal		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	17/26 (65,4)	9/20 (45,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	168/245 (68,6)	60/128 (46,9)
	Fatigue	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	98/143 (68,5)	34/66 (51,5)
		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	5/26 (19,2)	5/20 (25,0)
		Postmenopausal		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	12/26 (46,2)	5/20 (25,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	110/245 (44,9)	37/128 (28,9)
	Infektion der oberen Atemwege	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	74/143 (51,7)	17/66 (25,8)
		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	9/26 (34,6)	2/20 (10,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	41/245 (16,7)	10/128 (7,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	30/143 (21,0)	5/66 (7,6)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Untersuchungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	4/20 (20,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	109/245 (44,5)	24/128 (18,8)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	52/143 (36,4)	8/66 (12,1)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	4/26 (15,4)	4/20 (20,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	114/245 (46,5)	30/128 (23,4)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	73/143 (51,0)	17/66 (25,8)
	Verminderter Appetit	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	3/26 (11,5)	2/20 (10,0)	
		Postmenopausal			
<i>A1 (Erstlinie)</i>		78/245 (31,8)	17/128 (13,3)		
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	50/143 (35,0)	9/66 (13,6)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	17/26 (65,4)	7/20 (35,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	118/245 (48,2)	57/128 (44,5)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	67/143 (46,9)	28/66 (42,4)
	Rückenschmerzen	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	8/26 (30,8)	3/20 (15,0)	
		Postmenopausal			
<i>A1 (Erstlinie)</i>		32/245 (13,1)	20/128 (15,6)		
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	18/143 (12,6)	9/66 (13,6)	
Erkrankungen des Nervensystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	16/26 (61,5)	8/20 (40,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	121/245 (49,4)	40/128 (31,3)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	74/143 (51,7)	18/66 (27,3)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
	Kopfschmerzen	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	5/20 (25,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	54/245 (22,0)	14/128 (10,9)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	28/143 (19,6)	9/66 (13,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	5/26 (19,2)	4/20 (20,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	105/245 (42,9)	38/128 (29,7)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	58/143 (40,6)	24/66 (36,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	16/26 (61,5)	4/20 (20,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	117/245 (47,8)	29/128 (22,7)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	72/143 (50,3)	15/66 (22,7)
Gefäßerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	11/26 (42,3)	3/20 (15,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	72/245 (29,4)	23/128 (18,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	36/143 (25,2)	17/66 (25,8)
Datenschnitt: 20.06.2019				
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B2, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.				
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; 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 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant Patientinnen in allen Populationen mehr Ereignisse auf als unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 76,9 vs. 15,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 58,0 vs. 10,9%; postmenopausal mit vorangegangener endokrine Therapier: 61,5 vs. 10,6%). Innerhalb dieser SOC traten die PT „Neutropenie“, „Anämie“ und „Leukopenie“ in allen Populationen jeweils häufiger bei mit Abemaciclib+Fulvestrant behandelten Patientinnen auf, wobei der PT „Leukopenie“ in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie unterhalb der Schwelle von $\geq 30\%$ lag.

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant in allen Patientenpopulationen häufiger vor als unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 92,3 vs. 70,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 94,7 vs. 63,3%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 93,7 vs. 65,2%). Innerhalb dieser SOC traten die PT „Diarrhö“, „Erbrechen“, „Abdominalschmerz“ und „Übelkeit“ in allen Populationen jeweils häufiger bei mit Abemaciclib+Fulvestrant behandelten Patientinnen auf.

Auch in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten entsprechende Ereignisse häufiger unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant auf (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 65,4 vs. 45,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 68,6 vs. 46,9%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 68,5 vs. 51,5%). Es wurde nur in den beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen die Schwelle von $\geq 30\%$ auf Ebene des PT „Fatigue“ überschritten (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 49,0 vs. 30,5%; mit vorangegangener endokriner Therapie: 49,0 vs. 27,3%).

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger vor als unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 46,2 vs. 25,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 44,9 vs. 28,9%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 51,7 vs. 25,8%). Innerhalb dieser SOC trat der PT „Infektion der oberen Atemwege“ nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie bei $\geq 30\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auf.

Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm häufiger als im Placebo+Fulvestrant-Arm auf (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 42,3 vs. 20,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 44,5 vs. 18,8%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie 36,4 vs. 12,1%). Keiner der PT aus dieser SOC trat zu mehr als 30% in einem der Behandlungsarme in einer der Teilpopulationen auf.

Die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ trat bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie häufiger unter Placebo+Fulvestrant als unter Abemaciclib+Fulvestrant auf (20,0 vs. 15,4%). In allen weiteren Populationen verhielt sich dies umgekehrt (postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 46,5 vs. 23,4%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 51,0 vs. 25,8%). Es wurde nur in den beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen die Schwelle von $\geq 30\%$ auf Ebene des PT „Verminderter Appetit“ überschritten (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 31,8 vs. 13,3%; mit vorangegangener endokriner Therapie: 35,0 vs. 13,6%).

Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigten sich vergleichbare Werte für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener Therapie: 52,2 vs. 44,9%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 48,2 vs. 44,5%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 46,9 vs. 42,4%). Innerhalb dieser SOC trat der PT „Rückenschmerzen“ nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie bei $\geq 30\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme auf.

Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm häufiger als im Placebo+Fulvestrant-Arm auf (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 61,5 vs. 40,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 49,4 vs. 31,3%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 51,7 vs. 27,3%). Es wurde nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen die Schwelle von $\geq 30\%$ auf Ebene des PT „Kopfschmerzen“ überschritten (42,3).

Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant mit Ausnahme der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie geringfügig und überschritten für prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie die Schwelle von $\geq 30\%$ nicht (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokrine Therapie: 19,2 vs. 20,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 42,9 vs. 29,7%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 40,6 vs. 36,4%). Keiner der PT aus dieser SOC trat zu mehr als 30% in einem der Behandlungsarme einer der Teilpopulationen auf.

Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm häufiger als im Placebo+Fulvestrant-Arm auf (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 61,5 vs. 20,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 47,8 vs. 22,7%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 50,3 vs. 22,7%). Keiner der PT aus dieser SOC trat zu mehr als 30% in einem der Behandlungsarme in einer der Teilpopulationen auf.

Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ wurde nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Behandlung die Schwelle von $\geq 30\%$ überschritten. Folgende Ereignishäufigkeiten zeigten sich in dieser SOC: prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 42,3 vs. 15,0%; postmenopausal ohne

vorangegangene endokrine Therapie: 29,4 vs. 18,0%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie 25,2 vs. 25,8%). Keiner der PT aus dieser SOC trat zu mehr als 30% in einem der Behandlungsarme in einer der Teilpopulationen auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	7/26 (26,9)	NE [37,45;NE]	1/20 (5,0)	NE [NE;NE]	4,334 [0,520;36,104], 0,140
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	72/245 (29,4)	NE [36,82;NE]	18/128 (14,1)	51,98 [42,51;NE]	1,962 [1,168;3,295], 0,009
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	40/143 (28,0)	47,11 [34,03;NE]	14/66 (21,2)	29,92 [15,06;NE]	0,959 [0,516;1,783], 0,896
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,962 [1,168;3,295], p=0,009). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den weiteren Populationen (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 4,334 [0,520;36,104], p=0,140; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,959 [0,516;1,783], p=0,896).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	4/245 (1,6)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	15/245 (6,1)	3/128 (2,3)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	9/143 (6,3)	2/66 (3,0)
	Abdominalschmerz	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
			Postmenopausal		
			<i>A1 (Erstlinie)</i>	3/245 (1,2)	1/128 (0,8)
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	4/143 (2,8)	0/66 (0,0)
	Diarrhö	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
			Postmenopausal		
			<i>A1 (Erstlinie)</i>	4/245 (1,6)	0/128 (0,0)
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			4/143 (2,8)	0/66 (0,0)	
Erbrechen	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)	
Pankreatitis	Prä-/Perimenopausal	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	0/66 (0,0)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	2/128 (1,6)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	4/143 (2,8)	0/66 (0,0)
		Reaktion an der Einstichstelle	Prä-/Perimenopausal	
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)	
	Peripheres Ödem	Prä-/Perimenopausal		
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
Postmenopausal				
<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)		
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	0/128 (0,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	5/143 (3,5)	0/66 (0,0)
		Arzneimittel- induzierte Schädigung der Leber	Prä-/Perimenopausal	
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Erkrankungen des Immunsystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	2/245 (0,8)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	1/66 (1,5)	
		Hypersensivität	Prä-/Perimenopausal		
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)		
	Postmenopausal				
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)		
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	1/66 (1,5)		
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	1/20 (5,0)
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>			4/245 (1,6)	0/128 (0,0)	
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			4/143 (2,8)	2/66 (3,0)	
Knochenschmerzen			Prä-/Perimenopausal		
<i>B2 (Zweitlinie)</i>		0/26 (0,0)	1/20 (5,0)		
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>		0/245 (0,0)	0/128 (0,0)		
<i>B1 (Zweitlinie)</i>		1/143 (0,7)	0/66 (0,0)		
Muskelschwäche		Prä-/Perimenopausal			
<i>B2 (Zweitlinie)</i>		1/26 (3,8)	0/20 (0,0)		
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>		1/245 (0,4)	0/128 (0,0)		
<i>B1 (Zweitlinie)</i>		1/143 (0,7)	0/66 (0,0)		
Rückenschmerzen		Prä-/Perimenopausal			
<i>B2 (Zweitlinie)</i>		0/26 (0,0)	0/20 (0,0)		
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	0/128 (0,0)			
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	2/66 (3,0)			

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	16/245 (6,5)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	13/143 (9,1)	4/66 (6,1)
		Sepsis		
	Sepsis	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	3/245 (1,2)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	0/66 (0,0)
		Hautinfektion		
Hautinfektion	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	0/66 (0,0)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal	
<i>B2 (Zweitlinie)</i>			0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
Postmenopausal				
<i>A1 (Erstlinie)</i>			5/245 (2,0)	4/128 (3,1)
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			1/143 (0,7)	1/66 (1,5)
Verminderter Appetit				
Verminderter Appetit		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	0/66 (0,0)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)
		Dickdarmkrebs	Prä-/Perimenopausal	
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)	
	Gutartiger Knochentumor	Prä-/Perimenopausal		
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
Postmenopausal				
<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	0/128 (0,0)		
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	0/66 (0,0)		
Erkrankungen des Nervensystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	7/245 (2,9)	3/128 (2,3)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)
		Kopfschmerzen	Prä-/Perimenopausal	
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	0/66 (0,0)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Gefäßerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	5/245 (2,0)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)
		Embolie		
	Embolie	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	5/245 (2,0)	0/128 (0,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)
		Lymphödem		
Lymphödem	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	0/245 (0,0)	1/128 (0,8)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	0/66 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT	Prä-/Perimenopausal	
<i>B2 (Zweitlinie)</i>			0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
Postmenopausal				
<i>A1 (Erstlinie)</i>			10/245 (4,1)	4/128 (3,1)
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			5/143 (3,5)	5/66 (7,6)
Pleuraerguss				
Pleuraerguss		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	3/128 (2,3)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	3/66 (4,5)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	8/245 (3,3)	2/128 (1,6)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)
	Fraktur	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
<i>A1 (Erstlinie)</i>		5/245 (2,0)	0/128 (0,0)		
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	1/66 (1,5)	
Herzerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	2/128 (1,6)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	0/66 (0,0)	
Untersuchungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	5/245 (2,0)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Datenschnitt: 20.06.2019				
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.				
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; 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 trat die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ nur in den beiden Populationen mit endokriner Vorbehandlung mit einer Häufigkeit von mindestens 2% auf (prä-/perimenopausal 4,1 vs. 0,0%; postmenopausal 2,1 vs. 1,5% für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant).

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant häufiger vor (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 7,7 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 6,1 vs. 2,3%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 6,3 vs. 3,0%). Innerhalb dieser SOC traten die PT „Abdominalschmerz“ und „Diarrhö“ nur in postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung mit einer Häufigkeit von 2,8% in einem der Behandlungsarme Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant auf (2,8 vs. 0,0% für beide PT). Die PT „Erbrechen“ und „Pankreatitis“ traten nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zu mindestens 2% in einem der Behandlungsarme auf. Die Häufigkeit betrug bei beiden PT unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 3,8% und unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0%.

Ereignisse der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 7,7 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 2,4 vs. 1,6%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 2,8 vs. 0,0%). Oberhalb der Schwelle von $\geq 2\%$ wurden nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung Ereignisse für die PT „Reaktion an der Einstichstelle“ und „Peripheres Ödem“ berichtet. Die Häufigkeit betrug für beide 3,8% unter Abemaciclib+Placebo und 0,0% unter Placebo+Fulvestrant.

In der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurden in allen Populationen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant mehr Ereignisse berichtet als unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 2,4 vs. 0,0%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 3,5 vs. 0,0%). Oberhalb der Schwelle von $\geq 2\%$ wurden nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung Ereignisse für den PT „Arzneimittel-induzierte Schädigung der Leber“ berichtet. Die Häufigkeit betrug 3,8% unter Abemaciclib+Placebo und 0,0% unter Placebo+Fulvestrant.

Für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ wurde nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Schwelle von mindestens 2% in einem der Behandlungsarme überschritten; dabei war die Häufigkeit unter Abemaciclib+Fulvestrant höher als unter Placebo+Fulvestrant (3,8 vs. 0,0%). Dasselbe gilt für das Auftreten des PT „Hypersensitivität“ (3,8 vs. 0,0%).

Die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ trat in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie in keinem der Behandlungsarme zu mindestens 2% auf. Diese Schwelle wurde für prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie erreicht, die Häufigkeiten sind zwischen den Populationen für die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant ähnlich verteilt (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 3,8 vs. 5,0%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 2,8 vs. 3,0%). Für die PT „Knochenschmerzen“ und „Muskelschwäche“ wurde jeweils nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Schwelle von $\geq 2\%$ überschritten. Es zeigten sich folgende Werte für die Häufigkeiten unter Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant: 0,0 vs. 5,0% bzw. 3,8 vs. 0,0%. Der PT „Rückenschmerzen“ wurde in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung unter Placebo+Fulvestrant häufiger beobachtet als unter Abemaciclib+Fulvestrant (3,0 vs. 0,7%).

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten keine Ereignisse bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie auf. In den anderen Populationen wurden entsprechende Ereignisse sowohl für den Abemaciclib+Fulvestrant- als auch für den Placebo+Fulvestrant-Arm berichtet (postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 6,5 vs. 0,8%; postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie: 9,1 vs. 6,1%). Der PT „Sepsis“ wurde mit einer Häufigkeit von mindestens 2% in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie beobachtet (Abemaciclib+Fulvestrant 2,1% bzw. Placebo+Fulvestrant 0,0%). In den Populationen der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie trat der PT „Hautinfektion“ zu mindestens 2% in einem der Behandlungsarme auf. Der entsprechende Wert betrug für Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 2,1 vs. 0,0%.

Die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ überschritt jeweils in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie die Schwelle von $\geq 2\%$ (postmenopausal 2,0 vs. 3,1% für den Vergleich von Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant).

Mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ traten Ereignisse der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen auf. Die Häufigkeiten für Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant betrug 3,8 vs. 0,0%. Bei diesen Ereignissen handelte es sich um den PT „Gutartiger Knochentumor“ (3,8 vs. 0,0%).

In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden unter Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant Ereignisse zu mindestens 2% in einem der Behandlungsarme in den Populationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (3,8 vs. 0,0%), der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (2,9 vs. 2,3%) und der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (2,1 vs. 1,5%) beobachtet. Auf PT-Ebene war dies für „Kopfschmerzen“ in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung der Fall (3,8 vs. 0,0%).

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ trat in allen Populationen für den Vergleich von Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant zu mindestens 2% in einem der Behandlungsarme auf (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 2,0 vs. 0,8%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 2,1 vs. 1,5%). Der PT „Embolie“ wurde in den folgenden Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant jeweils häufiger berichtet als unter Placebo+Fulvestrant: postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie (2,0 vs. 0,0%) und postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung (2,1 vs. 1,5%).

Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten nur in den Populationen der postmenopausalen Patientinnen auf (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 4,1 vs. 3,1%; mit endokriner Vorbehandlung 3,5 vs. 7,6% für Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant). Der häufigste PT war hierbei „Pleuraerguss“, der in beiden Populationen unter Placebo+Fulvestrant häufiger auftrat als unter Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 0,4 vs. 2,3%; mit endokriner Vorbehandlung: 0,7 vs. 4,5%).

Für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ traten nur in den Populationen der postmenopausalen Patientinnen entsprechende Ereignisse auf (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 3,3 vs. 1,6%; mit endokriner Vorbehandlung: 2,1 vs. 1,5% für Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant). Der häufigste PT war hierbei „Fraktur“, der in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm zu mindestens 2% auftrat (2,0 vs. 0,0%).

Die SOC „Herzerkrankungen“, „Untersuchungen“ bzw. „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ überschritt in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie die Schwelle von $\geq 2\%$ (Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 2,4 vs. 1,6%, 2,4 vs. 0,0% bzw. 2,0 vs. 0,0%). Dies war für keinen der PT der Fall.

Abschließend ist festzuhalten, dass insgesamt relativ wenige schwerwiegende Ereignisse oberhalb der für das Dossier festgelegten Schwelle von $\geq 2\%$ aufgetreten sind; hinzukommt, dass in den meisten Behandlungsarmen bereits das Auftreten eines einzelnen Ereignisses zu einer Überschreitung dieser Grenze geführt hat.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	19/26 (73,1)	3,02 [0,95;6,77]	4/20 (20,0)	27,35 [9,24;NE]	5,753 [1,941;17,059], <0,001
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	166/245 (67,8)	3,72 [2,73;5,56]	38/128 (29,7)	42,51 [20,84;NE]	3,391 [2,372;4,848], <0,001
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	99/143 (69,2)	4,64 [1,91;9,01]	21/66 (31,8)	27,98 [9,93;NE]	2,611 [1,627;4,192], <0,001
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; 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+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für alle Populationen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 : prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 5,735 [1,941;17,059], $p < 0,001$), postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 3,391 [2,372;4,848], $p < 0,001$) und postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 2,611 [1,627;4,192], $p < 0,001$).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in mindestens einer der Teilpopulationen)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	14/26 (53,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	82/245 (33,5)	4/128 (3,1)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	52/143 (36,4)	2/66 (3,0)
		Neutropenie		
	Neutropenie	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	14/26 (53,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	62/245 (25,3)	2/128 (1,6)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	42/143 (29,4)	1/66 (1,5)
		Anämie		
Anämie	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	19/245 (7,8)	2/128 (1,6)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	12/143 (8,4)	1/66 (1,5)	
	Leukopenie			
Leukopenie	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	8/26 (30,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	21/245 (8,6)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	13/143 (9,1)	0/66 (0,0)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	4/26 (15,4)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	52/245 (21,2)	9/128 (7,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	38/143 (26,6)	2/66 (3,0)
		Diarrhö		
	Diarrhö	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	35/245 (14,3)	1/128 (0,8)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	25/143 (17,5)	0/66 (0,0)
		Abdominal- schmerz		
Abdominal- schmerz	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	2/128 (1,6)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	8/143 (5,6)	0/66 (0,0)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Alle PT	Prä-/Perimenopausal	
<i>B2 (Zweitlinie)</i>			1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
Postmenopausal				
<i>A1 (Erstlinie)</i>			17/245 (6,9)	6/128 (4,7)
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			12/143 (8,4)	1/66 (1,5)
Fatigue				
Fatigue		Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	9/245 (3,7)	2/128 (1,6)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	9/143 (6,3)	1/66 (1,5)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	2/20 (10,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	22/245 (9,0)	3/128 (2,4)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	14/143 (9,8)	4/66 (6,1)	
		Nasopharyngitis	Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	1/20 (5,0)
			Postmenopausal		
	<i>A1 (Erstlinie)</i>		0/245 (0,0)	0/128 (0,0)	
	Cellulitis	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	1/20 (5,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	1/245 (0,4)	0/128 (0,0)	
	Untersuchungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	1/20 (5,0)
			Postmenopausal		
<i>A1 (Erstlinie)</i>			30/245 (12,2)	7/128 (5,5)	
<i>B1 (Zweitlinie)</i>			11/143 (7,7)	4/66 (6,1)	
Alanin- Aminotransferase erhöht			Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	0/20 (0,0)
			Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	14/245 (5,7)	3/128 (2,3)	
Aspartat- Aminotransferase erhöht		Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	9/245 (3,7)	3/128 (2,3)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	4/66 (6,1)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
	Gamma- Glutamyltransfe- rase erhöht	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	1/20 (5,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	8/245 (3,3)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	23/245 (9,4)	7/128 (5,5)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	13/143 (9,1)	4/66 (6,1)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	1/20 (5,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	6/245 (2,4)	3/128 (2,3)	
			<i>B1 (Zweitlinie)</i>	9/143 (6,3)	3/66 (4,5)
	Knochenschmer- zen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	1/20 (5,0)
			Postmenopausal		
<i>A1 (Erstlinie)</i>			0/245 (0,0)	1/128 (0,8)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	13/245 (5,3)	7/128 (5,5)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	4/143 (2,8)	5/66 (7,6)	

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Gefäßerkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	1/20 (5,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	12/245 (4,9)	2/128 (1,6)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	10/143 (7,0)	2/66 (3,0)
	Hypertonie	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	1/20 (5,0)
		Postmenopausal		
<i>A1 (Erstlinie)</i>		5/245 (2,0)	1/128 (0,8)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)	
Datenschnitt: 20.06.2019				
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.				
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1/B2: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; 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 ≥ 3 wiesen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ Patientinnen in allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger entsprechende Ereignisse auf als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 53,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 33,5 vs. 3,1%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 36,4 vs. 3,0%). Auf Ebene der PT zeigten sich oberhalb der Relevanzschwelle von $\geq 5\%$ in allen Populationen häufigere Ereignisse unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant für „Neutropenie“, „Anämie“ und „Leukopenie“.

In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei Patientinnen in allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger entsprechende Ereignisse auf als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 15,4 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 21,2 vs. 7,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 26,6 vs. 3,0%). Auf Ebene der PT zeigten sich oberhalb der Relevanzschwelle von $\geq 5\%$ in allen Populationen häufigere Ereignisse unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant für „Diarrhö“. Für den PT

„Abdominalschmerz“ war dies für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung der Fall (5,6 vs. 0,0%).

Die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat in den Populationen der postmenopausalen Patientinnen zu mindestens 5% auf; die Ereignisse waren hierbei jeweils häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 6,9 vs. 4,7%; mit endokriner Vorbehandlung: 8,4 vs. 1,5%). Der PT „Fatigue“ wurde in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm zu mehr als 5% und insgesamt häufiger als im Placebo+Fulvestrant-Arm berichtet (6,3 vs. 1,5%).

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten mit Ausnahme der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung bei Patientinnen in allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger entsprechende Ereignisse auf als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 0,0 vs. 10,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 9,0 vs. 2,4%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 9,8 vs. 6,1%). Auf Ebene der PT zeigten sich oberhalb der Schwelle von $\geq 5\%$ nur in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung häufigere Ereignisse unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant für „Nasopharyngitis“ bzw. „Cellulitis“ (jeweils 0,0 vs. 5,0%).

Die SOC „Untersuchungen“ trat in allen Populationen häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant auf (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 7,7 vs. 5,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 12,2 vs. 5,5%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 7,7 vs. 6,1%). Oberhalb der Schwelle von $\geq 5\%$ wurden die folgenden PT für Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant beobachtet: „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 7,7 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 5,7 vs. 2,3%), „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 1,4 vs. 6,1%), „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 0,0 vs. 5,0%).

Für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung wurden keine Ereignisse der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ beobachtet. Für die weiteren Populationen traten entsprechende Ereignisse häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant auf (prä-/perimenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 12,2 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 9,4 vs. 5,5%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 9,1 vs. 6,1%).

Die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ überschritt jeweils in der Population der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Schwelle von $\geq 5\%$ (prä-/perimenopausal: 3,8 vs. 5,0%; postmenopausal: 6,3 vs. 4,5%; für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant). Auf PT-Ebene wurde eine entsprechende Überschreitung nur für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung und

den PT „Knochenschmerzen“ beobachtet (Abemaciclib+Fulvestrant 0,0% vs. Placebo+Fulvestrant 5,0%).

Die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ trat in den Populationen der postmenopausalen Patientinnen zu mindestens 5% auf; die Ereignisse waren hierbei entweder gleich verteilt oder seltener unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 5,3 vs. 5,5%; mit endokriner Vorbehandlung: 2,8 vs. 7,6%). Auf Ebene der PT überschritt kein PT die Schwelle von $\geq 5\%$.

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ überschritt jeweils in der Population der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Schwelle von $\geq 5\%$ (prä-/perimenopausal: 3,8 vs. 5,0%; postmenopausal: 7,0 vs. 3,0%; für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant). Auf PT-Ebene wurde eine entsprechende Überschreitung nur für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung und den PT „Hypertonie“ beobachtet (Abemaciclib+Fulvestrant 3,8% vs. Placebo+Fulvestrant 5,0%).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**Kompletter Behandlungsabbruch**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
<i>B2 (Zweitlinie)</i>	2/26 (7,7)	NE [NE;NE]	0/20 (0,0)	NE [NE;NE]	0,000 [0,000;NE], 0,213
Postmenopausal					
<i>A1 (Erstlinie)</i>	29/245 (11,8)	NE [NE;NE]	6/128 (4,7)	NE [NE;NE]	2,288 [0,948;5,523], 0,058
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	16/143 (11,2)	NE [48,00;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	2,892 [0,654;12,778], 0,143
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Es zeigte sich in keiner der Populationen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kompletten Behandlungsabbruches aufgrund unerwünschter Ereignisse: prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], p=0,213), postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 2,288 [0,948;5,523], p=0,058) und postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 2,892 [0,654;12,778], p=0,143).

Tabelle 4-60: 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+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	4/245 (1,6)	0/128 (0,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	4/143 (2,8)	0/66 (0,0)
	Diarrhö	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
<i>A1 (Erstlinie)</i>		1/245 (0,4)	0/128 (0,0)	
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	4/143 (2,8)	0/66 (0,0)	
Untersuchungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	5/245 (2,0)	1/128 (0,8)
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	0/143 (0,0)	1/66 (1,5)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	4/245 (1,6)	0/128 (0,0)
	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	
Datenschnitt: 20.06.2019				
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.				
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; 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 Gastrointestinaltrakts“ keine Patientinnen aus der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Behandlung komplett ab. In den weiteren Populationen war dies unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger der Fall als unter Placebo+Fulvestrant (postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 1,6 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 2,8 vs. 0,0%). Für den PT „Diarrhö“ war dies bei den postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zu mehr als 1% in einem der Behandlungsarme sowie unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger der Fall als unter Placebo+Fulvestrant (2,8 vs. 0,0%).

Die SOC „Untersuchungen“ wurde unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger berichtet als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie: 2,0 vs. 0,8%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 0,0 vs. 1,5%). Auf Ebene der PT überschritt keiner die Schwelle von $\geq 1\%$ in einem der Behandlungsarme der Gesamtpopulation.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ brachen nur postmenopausale Patientinnen die Behandlung komplett ab. Dies war jeweils häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant der Fall (ohne vorangegangene endokrine Therapie: 1,6 vs. 0,0%; mit endokriner Vorbehandlung: 1,4 vs. 0,0%). Auf Ebene der PT überschritt keiner die Schwelle von $\geq 1\%$ in einem der Behandlungsarme der Gesamtpopulation.

Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert ¹
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Prä-/Perimenopausal					
B2 (Zweitlinie)	3/26 (11,5)	NE [48,72;NE]	0/20 (0,0)	NE [NE;NE]	0,000 [0,000;NE], 0,213
Postmenopausal					
A1 (Erstlinie)	52/245 (21,2)	NE [NE;NE]	7/128 (5,5)	NE [NE;NE]	3,499 [1,587;7,716], <0,001
B1 (Zweitlinie)	34/143 (23,8)	NE [38,07;NE]	2/66 (3,0)	NE [NE;NE]	6,487 [1,552;27,116], 0,003
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1 und B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für die postmenopausalen Patientinnen eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse: Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 3,499 [1,587;7,716], $p < 0,001$) bzw. Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 6,487 [1,552;27,116], $p = 0,003$). Für prä-/perimenopausale Patientinnen waren keine signifikanten Unterschiede zu sehen (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], $p = 0,213$).

Tabelle 4-62: 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+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	13/245 (5,3)	0/128 (0,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	6/143 (4,2)	0/66 (0,0)
		Neutropenie		
	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	8/245 (3,3)	0/128 (0,0)	
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	0/66 (0,0)		
Untersuchungen	Alle PT	Prä-/Perimenopausal		
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)
		Postmenopausal		
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	10/245 (4,1)	0/128 (0,0)
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	3/143 (2,1)	1/66 (1,5)
		Alanin-Aminotransferase erhöht		
	Prä-/Perimenopausal			
	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
	Postmenopausal			
	<i>A1 (Erstlinie)</i>	3/245 (1,2)	0/128 (0,0)	
<i>B1 (Zweitlinie)</i>	1/143 (0,7)	1/66 (1,5)		

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	9/245 (3,7)	0/128 (0,0)	
	Diarrhö	Alle PT	<i>B1 (Zweitlinie)</i>	8/143 (5,6)	0/66 (0,0)
			Prä-/Perimenopausal		
			<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)
			Postmenopausal		
	Alle PT	<i>A1 (Erstlinie)</i>	5/245 (2,0)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	7/143 (4,9)	0/66 (0,0)	
		Prä-/Perimenopausal			
		<i>B2 (Zweitlinie)</i>	1/26 (3,8)	0/20 (0,0)	
Leber- und Gallenerkrankungen	Alle PT	Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	2/245 (0,8)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	
		Prä-/Perimenopausal			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	<i>B2 (Zweitlinie)</i>	0/26 (0,0)	0/20 (0,0)	
		Postmenopausal			
		<i>A1 (Erstlinie)</i>	4/245 (1,6)	0/128 (0,0)	
		<i>B1 (Zweitlinie)</i>	2/143 (1,4)	0/66 (0,0)	
Datenschnitt: 20.06.2019					
Hinweis: Gemäß den Auflagen der Befristung des G-BA [8; 9] sind die Ergebnisse nach den Teilpopulationen A1, B1, B2 darzustellen. Hierbei ist für die Teilpopulation A1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 44 Patientinnen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.					
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; 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 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in allen Populationen die Patientinnen unter Abemaciclib+Fulvestrant mindestens eines der beiden Medikamente häufiger ab als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 5,3 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 4,2 vs. 0,0%). Auf PT-Ebene war dies hierbei am häufigsten aufgrund des PT „Neutropenie“ der Fall, aufgrund dessen eines der beiden Medikamente in allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger abgesetzt wurde als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 3,3 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 2,1 vs. 0,0%).

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ brachen Patientinnen in allen Populationen unter Abemaciclib+Fulvestrant die Behandlung mit mindestens einem der beiden Medikamente häufiger ab als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 4,1 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 2,1 vs. 1,5%). Der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ wurde für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung nicht berichtet, für die weiteren Populationen war dies der häufigste Abbruchgrund (postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 1,2 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 0,7 vs. 1,5%).

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ brachen keine Patientinnen aus der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung eines der beiden Medikamente ab. In den weiteren Populationen war dies häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant der Fall als unter Placebo+Fulvestrant (postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 3,7 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 5,6 vs. 0,0%). Ein entsprechendes Ergebnis zeigt sich für den PT „Diarrhö“ (postmenopausal ohne endokrine Vorbehandlung: 2,0 vs. 0,0%; postmenopausal mit endokriner Vorbehandlung: 4,9 vs. 0,0%).

Für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ überschritten die Behandlungsabbrüche von mindestens einem der beiden Medikamente in den Populationen der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die Relevanzschwelle von $\geq 1\%$; dies war jeweils unter Abemaciclib+Fulvestrant häufiger zu beobachten als unter Placebo+Fulvestrant (prä-/perimenopausal 3,8 vs. 0,0%; postmenopausal 1,4 vs. 0,0%). Es überschritt kein Ereignis auf PT-Ebene die Schwelle von $\geq 1\%$ in der Gesamtpopulation.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten diese bei postmenopausalen Patientinnen jeweils häufiger unter Abemaciclib+Fulvestrant als unter Placebo+Fulvestrant auf (ohne endokrine Vorbehandlung: 1,6 vs. 0,0%; mit endokriner Vorbehandlung: 1,4 vs. 0,0%). Auf PT-Ebene überschritt kein Ereignis die Schwelle von $\geq 1\%$ in der 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.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [105] 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 [16]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-2 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 für die prä-/perimenopausale sowie die postmenopausale Population 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 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B2)

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesamtüberleben		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Progressionsfreies Überleben		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,785	NB	NB
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,820	NB	NB
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,960	NB	NB
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,650	NB	NB
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse)		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,530	NB	NB
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,898	NB	NB

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

Endpunkt											
Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Symptomatik											
Appetitlosigkeit	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Diarrhö	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Dyspnoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Fatigue	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Finanzielle Schwierigkeiten	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Verstopfung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Schlaflosigkeit	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Übelkeit und Erbrechen	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Schmerz	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Symptome im Armbereich	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Symptome im Brustbereich	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Belastung durch Haarausfall	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
mBPI-sf: Schmerz	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt											
Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitszustand											
ECOG-PS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
EQ-5D VAS (7 Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
EQ-5D VAS (10 Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Globaler Gesundheitsstatus	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Kognitive Funktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Emotionale Funktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Körperliche Funktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Rollenfunktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Soziale Funktion	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Körperbild	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zukunftsperspektive	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Freude an Sex	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Unerwünschte Ereignisse												
UE gesamt		NB	0,359	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,882	0,155	NB
SUE		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Datenschnitt: 20.06.2019												
Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.												
NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.												
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala												

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

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesamtüberleben	0,648	0,138	0,676	0,196	NB	0,422	0,730	0,847	0,342	0,564	0,915
Progressionsfreies Überleben	0,869	0,004	0,609	0,451	0,265	0,163	0,959	0,698	0,259	0,588	0,618
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	0,722	0,017	0,538	0,691	0,054	0,253	0,526	0,642	0,755	0,599	0,640
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie											
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,658	0,043	0,711	0,587	0,129	0,273	0,498	0,497	0,511	0,508	0,688
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,616	0,077	0,893	0,557	0,186	0,414	0,806	0,363	0,285	0,535	0,518
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse)	0,282	0,045	0,658	0,345	0,266	0,425	0,256	0,724	0,288	0,622	0,264
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)	0,392	0,027	0,668	0,383	0,399	0,335	0,881	0,522	0,483	0,462	0,310
Symptomatik											
Appetitlosigkeit	0,706	0,426	0,401	0,450	NB	0,161	0,284	0,355	NB	0,537	0,553
Diarrhö	0,345	0,016	0,108	0,153	NB	0,089	0,316	0,772	NB	0,738	0,205

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Dyspnoe		0,291	0,015	0,108	0,611	NB	0,821	0,176	0,307	0,792	0,531	0,265
Fatigue		0,380	0,039	0,986	0,089	0,617	0,256	0,504	0,025	0,594	0,350	0,635
Finanzielle Schwierigkeiten		0,435	0,059	0,373	0,018	NB	0,522	0,812	0,892	0,064	0,306	0,045
Verstopfung		0,193	0,092	0,105	0,543	NB	0,767	0,097	0,607	NB	0,939	0,920
Schlaflosigkeit		0,295	0,053	NB	0,685	NB	0,557	0,028	0,167	NB	0,946	0,544
Übelkeit und Erbrechen		0,436	0,532	0,349	0,159	NB	0,068	0,238	0,977	NB	0,495	0,457
Schmerz		0,093	0,058	0,049	0,286	NB	0,109	0,285	0,680	0,850	0,984	0,444
Symptome im Armbereich		0,033	0,015	0,540	0,304	0,902	0,353	0,754	0,164	0,507	0,365	0,997
Symptome im Brustbereich		0,065	0,067	0,081	0,407	NB	0,078	0,064	NB	NB	0,658	0,114
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		0,697	0,316	0,873	0,987	NB	0,440	0,511	0,621	0,749	0,918	0,771
Belastung durch Haarausfall		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
mBPI-sf: Schmerz		0,915	0,299	0,231	0,374	NB	0,257	0,467	0,968	0,334	0,089	0,029
Gesundheitszustand												
ECOG-PS		0,942	0,267	NB	0,089	NB	NB	0,635	0,236	NB	1,000	0,834
EQ-5D VAS (7 Punkte)		0,357	<0,001	0,792	0,570	NB	0,091	0,850	0,988	0,571	0,241	0,108
EQ-5D VAS (10 Punkte)		0,387	0,003	0,781	0,686	NB	0,097	0,670	0,993	0,385	0,245	0,179

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

Endpunkt	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Globaler Gesundheitsstatus	0,080	0,002	0,595	0,809	0,646	0,623	0,819	0,574	0,461	0,114	0,350
Kognitive Funktion	0,474	0,146	0,452	0,835	0,189	0,965	0,803	0,338	0,983	0,135	0,857
Emotionale Funktion	0,464	0,147	0,240	0,275	NB	0,841	0,782	0,435	0,378	0,979	0,166
Körperliche Funktion	0,084	0,113	0,580	0,885	NB	0,105	0,673	0,304	0,604	0,979	0,790
Rollenfunktion	0,398	0,031	0,537	0,597	NB	0,333	0,958	0,945	0,887	0,633	0,565
Soziale Funktion	0,073	0,257	0,366	0,277	NB	0,313	0,262	0,913	NB	0,645	0,498
Körperbild	0,839	0,116	0,065	0,262	NB	0,658	0,194	0,893	0,514	0,760	0,375
Zukunftsperspektive	0,203	0,398	NB	0,946	NB	0,545	0,694	0,700	0,880	0,517	0,442
Freude an Sex	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität	0,881	0,316	NB	0,909	NB	NB	0,980	0,080	NB	0,653	0,841

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Unerwünschte Ereignisse												
UE gesamt		0,912	0,895	0,739	0,903	0,494	0,555	0,915	0,206	0,019	0,672	0,017
SUE		0,643	0,787	0,675	0,789	NB	0,657	0,632	0,496	0,914	0,607	0,755
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		0,844	0,570	0,261	0,622	0,721	0,627	0,325	0,292	0,607	0,246	0,553
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE		0,421	0,689	NB	0,476	NB	NB	0,448	NB	NB	0,136	0,171
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE		0,363	0,365	0,559	0,432	NB	0,543	0,316	0,601	NB	0,066	0,213
Datenschnitt: 20.06.2019												
Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.												
NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.												
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala												

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

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesamtüberleben		0,563	0,741	0,095	0,747	NB	0,856	0,116	0,804	0,332	0,206	0,223
Progressionsfreies Überleben		0,491	0,954	0,495	0,128	NB	0,339	0,100	0,345	0,180	0,962	0,992
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie		0,647	0,791	0,237	0,007	NB	0,750	0,087	0,256	0,353	0,568	0,453
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie												
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		0,204	0,944	0,409	0,029	NB	0,324	0,068	0,598	0,048	0,778	0,840
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie		0,455	0,863	0,540	0,116	NB	0,339	0,157	0,297	0,132	0,873	0,771
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse)		0,548	0,656	0,275	0,213	NB	0,708	0,282	0,250	0,476	0,482	0,211
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)		0,464	0,690	0,521	0,042	NB	0,219	0,099	0,175	0,227	0,356	0,810
Symptomatik												
Appetitlosigkeit		0,616	0,677	0,239	0,067	NB	NB	0,635	NB	0,236	0,699	0,580
Diarrhö		0,706	0,145	0,495	0,162	NB	0,102	NB	NB	NB	0,474	0,593

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

Endpunkt	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Subgruppe											
Dyspnoe	0,226	0,553	NB	0,536	NB	0,029	0,211	0,846	NB	0,605	0,207
Fatigue	0,931	0,504	0,350	0,056	NB	0,486	0,631	0,563	0,340	0,446	0,994
Finanzielle Schwierigkeiten	0,484	NB	NB	0,823	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,161
Verstopfung	0,445	0,481	NB	0,012	NB	NB	0,440	0,469	NB	0,714	0,969
Schlaflosigkeit	0,006	0,415	NB	0,513	NB	NB	0,761	<0,001	NB	0,106	0,770
Übelkeit und Erbrechen	0,065	0,516	NB	0,745	NB	0,147	0,974	NB	NB	0,316	0,720
Schmerz	0,535	0,378	0,663	0,788	NB	0,586	0,601	0,143	0,807	0,065	0,726
Symptome im Armbereich	0,337	0,801	0,785	0,835	NB	0,194	0,465	0,131	0,199	0,095	0,031
Symptome im Brustbereich	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,476	0,955	0,626	0,721	NB	NB	0,589	0,613	0,072	0,147	0,494
Belastung durch Haarausfall	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
mBPI-sf: Schmerz	0,062	0,972	0,854	0,200	NB	0,385	0,322	0,281	0,951	0,618	0,529
Gesundheitszustand											
ECOG-PS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,231	0,925
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,551	0,658	0,996	0,602	NB	0,085	0,393	0,633	0,069	0,815	0,046
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,593	0,703	1,000	0,655	NB	0,059	0,374	0,620	0,084	0,734	0,054

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

Endpunkt	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Globaler Gesundheitsstatus	0,438	0,370	0,898	0,746	NB	0,089	0,137	0,386	0,014	0,908	0,493
Kognitive Funktion	0,089	0,409	0,836	0,553	NB	0,924	0,768	NB	0,416	0,570	0,432
Emotionale Funktion	0,217	0,599	0,462	0,462	NB	0,574	0,195	0,856	0,104	0,639	0,358
Körperliche Funktion	0,834	0,575	NB	0,347	NB	0,567	0,214	0,476	NB	0,536	0,356
Rollenfunktion	0,224	0,981	0,746	0,554	NB	0,016	0,739	0,880	0,191	0,217	0,589
Soziale Funktion	0,516	0,656	0,690	0,458	NB	0,665	0,266	0,851	NB	0,973	0,888
Körperbild	0,502	0,095	0,942	0,565	NB	0,098	0,271	NB	NB	0,943	0,599
Zukunftsperspektive	0,380	0,661	NB	0,894	NB	NB	0,311	NB	0,668	0,807	0,459
Freude an Sex	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,434

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie
Unerwünschte Ereignisse												
UE gesamt		0,086	0,767	0,970	0,677	NB	0,889	0,657	0,249	0,773	0,974	0,202
SUE		0,535	0,290	NB	0,392	NB	0,885	0,378	0,901	0,408	0,968	0,047
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		0,745	0,169	0,464	0,484	NB	0,344	0,900	0,963	0,949	0,337	0,257
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE		0,284	NB	NB	0,987	NB	NB	0,991	NB	NB	0,991	0,914
Datenschnitt: 20.06.2019												
Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.												
NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.												
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala												

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Anzahl betroffener Organe	1	69/112 (61,6)	18,51 [14,14;25,12]	41/49 (83,7)	14,10 [7,86;19,17]	0,562 [0,381;0,830], 0,003
	2	45/73 (61,6)	19,73 [13,45;27,45]	33/36 (91,7)	4,21 [2,47;9,50]	0,354 [0,225;0,557], <0,001
	3 und mehr	49/61 (80,3)	13,18 [7,40;16,47]	35/43 (81,4)	16,60 [5,59;19,76]	1,033 [0,669;1,594], 0,891

Datenschnitt: 20.06.2019
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten
 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben gab es bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-66). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen ein bzw. zwei betroffene Organe (HR [95%-KI]: 0,562 [0,381;0,830], p=0,003 bzw. 0,354 [0,225;0,557], p<0,001), während in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 1,033 [0,669;1,594], p=0,891) kein signifikanter Unterschied vorlag.

In den Populationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung gab es keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – SubgruppenanalysenTabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Anzahl betroffener Organe	1	63/112 (56,3)	28,14 [22,88;39,12]	36/49 (73,5)	23,70 [17,29;32,42]	0,631 [0,418;0,952], 0,022
	2	44/73 (60,3)	25,81 [19,63;35,05]	28/36 (77,8)	16,60 [10,95;22,55]	0,559 [0,347;0,899], 0,024
	3 und mehr	49/61 (80,3)	16,57 [13,22;22,09]	31/43 (72,1)	23,97 [20,75;31,89]	1,319 [0,841;2,070], 0,231

Datenschnitt: 20.06.2019
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse

Beim Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie gab es bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-66). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen ein bzw. zwei betroffene Organe (HR [95%-KI]: 0,631 [0,418;0,952], p=0,022 bzw. 0,559 [0,347;0,899], p=0,024), während in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 1,319 [0,841;2,070], p=0,231) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
ECOG-PS zu Baseline	1	41/58 (70,7)	20,75 [15,06;22,65]	23/30 (76,7)	22,09 [7,66;27,81]	0,930 [0,558;1,552], 0,918
	0	48/83 (57,8)	25,71 [19,46;43,23]	35/36 (97,2)	12,23 [8,65;20,58]	0,371 [0,238;0,576], <0,001

Datenschnitt: 20.06.2019
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht

Beim Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie gab es bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe ECOG-PS zu Baseline (Tabelle 4-68). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit ECOG-PS von 0 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,371 [0,238;0,576], $p < 0,001$), während in der Subgruppe mit ECOG-PS von 1 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,930 [0,558;1,552], $p = 0,918$) kein signifikanter Unterschied vorlag.

In den Populationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – SubgruppenanalysenTabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Anzahl betroffener Organe	1	60/112 (53,6)	29,49 [22,55;54,35]	31/49 (63,3)	26,50 [16,90;36,39]	0,755 [0,489;1,165], 0,222
	2	42/73 (57,5)	31,66 [17,29;50,89]	29/36 (80,6)	12,66 [6,05;22,13]	0,481 [0,299;0,773], 0,003
	3 und mehr	46/61 (75,4)	14,66 [12,89;20,88]	32/43 (74,4)	23,93 [12,92;37,25]	1,112 [0,708;1,747], 0,674
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)						
Anzahl betroffener Organe	1	77/112 (68,8)	18,18 [14,27;26,27]	39/49 (79,6)	15,29 [9,60;21,04]	0,657 [0,446;0,968], 0,027
	2	50/73 (68,5)	17,23 [10,55;21,67]	32/36 (88,9)	9,73 [4,77;12,66]	0,480 [0,307;0,750], 0,003
	3 und mehr	50/61 (82,0)	12,99 [6,67;16,08]	36/43 (83,7)	19,56 [11,41;20,91]	1,109 [0,722;1,703], 0,606
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse)						
Anzahl betroffener Organe	1	71/112 (63,4)	25,12 [18,25;36,85]	38/49 (77,6)	17,36 [15,29;23,41]	0,568 [0,381;0,846], 0,006
	2	49/73 (67,1)	21,67 [16,57;30,44]	31/36 (86,1)	14,50 [11,47;20,58]	0,544 [0,346;0,856], 0,011
	3 und mehr	48/61 (78,7)	16,41 [13,22;27,25]	33/43 (76,7)	20,91 [19,92;25,74]	1,099 [0,705;1,714], 0,661
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse						

Beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gab es für die postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppen Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-69). In der

Subgruppe der Patientinnen mit zwei betroffenen Organen lag ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant vor (HR [95%-KI]: 0,481 [0,299;0,773], p=0,003). In den Subgruppen einem betroffenen Organ bzw. mit mindestens drei betroffenen Organen lag kein signifikanter Unterschied vor (HR [95%-KI]: 0,755 [0,489;1,165], p=0,222 bzw. HR [95%-KI]: 1,112 [0,708;1,747], p=0,674).

Bei der Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie gab es bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-69). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen ein bzw. zwei betroffene Organe (HR [95%-KI]: 0,657 [0,446;0,968], p=0,027 bzw. 0,480 [0,307;0,750], p=0,003), während in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 1,109 [0,722;1,703], p=0,606) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Bei der Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie gab es bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-69). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen ein bzw. zwei betroffene Organe (HR [95%-KI]: 0,568 [0,381;0,846], p=0,006 bzw. 0,544 [0,346;0,856], p=0,011), während in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 1,099 [0,705;1,714], p=0,661) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen in der Hauptanalyse

Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Primäre Resistenz	19/27 (70,4)	14,30 [7,00;22,65]	8/10 (80,0)	20,25 [1,87;46,62]	1,056 [0,462;2,416], 0,902
	Sekundäre Resistenz	70/117 (59,8)	22,16 [18,28;39,98]	50/56 (89,3)	9,70 [6,67;15,42]	0,423 [0,293;0,610], <0,001
ECOG-PS zu Baseline	1	39/58 (67,2)	18,74 [14,30;22,65]	23/30 (76,7)	18,15 [5,23;26,79]	0,741 [0,443;1,242], 0,296
	0	47/83 (56,6)	25,32 [17,72;52,31]	35/36 (97,2)	8,91 [7,30;14,33]	0,348 [0,223;0,542], <0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)						
ECOG-PS zu Baseline	1	48/58 (82,8)	15,45 [10,22;18,28]	27/30 (90,0)	6,25 [4,60;13,18]	0,672 [0,419;1,078], 0,127
	0	63/83 (75,9)	17,82 [12,76;26,89]	36/36 (100,0)	6,36 [4,18;7,63]	0,350 [0,230;0,534], <0,001
Datenschnitt: 20.06.2019 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse						

Beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gab es bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppen Sensitivität gegenüber endokriner Therapie und ECOG-PS zu Baseline (Tabelle 4-70). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit ECOG-PS von 0 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,348 [0,223;0,542], $p < 0,001$), während in der Subgruppe mit ECOG-PS von 1 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,741 [0,443;1,242], $p = 0,296$) kein signifikanter Unterschied vorlag. Für die Subgruppe Sensitivität gegenüber endokriner Therapie trat ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit sekundärer Resistenz auf (HR [95%-KI]: 0,423 [0,293;0,610], $p < 0,001$). Bei Patientinnen mit primärer Resistenz war der Unterschied nicht signifikant (HR [95%-KI]: 1,056 [0,462;2,416], $p = 0,902$).

Bei der Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie gab es bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppe ECOG-PS zu Baseline (Tabelle 4-70). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit ECOG-PS von 0 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,350 [0,230;0,534], $p < 0,001$), während in der Subgruppe mit ECOG-PS von 1 zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,672 [0,419;1,078], $p = 0,127$) kein signifikanter Unterschied vorlag.

In den Populationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.5 Symptomatik – Subgruppenanalysen

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es für diesen Endpunkt keine interagierenden Subgruppen.

Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Diarrhö						
Anzahl betroffener Organe	1	29/112 (25,9)	49,91 [44,19;NE]	5/49 (10,2)	NE [24,23;NE]	2,457 [0,947;6,376], 0,050
	2	19/73 (26,0)	51,81 [44,48;NE]	9/36 (25,0)	21,63 [11,15;48,46]	0,766 [0,344;1,704], 0,498
	3 und mehr	17/60 (28,3)	40,37 [28,04;NE]	1/43 (2,3)	NE [NE;NE]	13,352 [1,777;100,35], 0,001
Dyspnoe						
Anzahl betroffener Organe	1	28/112 (25,0)	45,17 [42,84;55,43]	14/49 (28,6)	40,37 [19,92;NE]	0,654 [0,341;1,257], 0,096
	2	18/73 (24,7)	NE [41,33;NE]	6/36 (16,7)	NE [21,63;NE]	0,856 [0,337;2,176], 0,865
	3 und mehr	19/60 (31,7)	34,55 [18,08;NE]	3/43 (7,0)	NE [NE;NE]	4,973 [1,471;16,814], 0,004
Fatigue						
Anzahl betroffener Organe	1	36/112 (32,1)	44,19 [36,13;NE]	20/49 (40,8)	16,77 [9,47;NE]	0,659 [0,378;1,148], 0,190
	2	27/73 (37,0)	41,49 [24,92;55,13]	17/36 (47,2)	11,15 [3,78;48,46]	0,422 [0,226;0,789], 0,025
	3 und mehr	27/60 (45,0)	27,22 [12,07;43,30]	16/43 (37,2)	38,96 [12,95;NE]	1,313 [0,707;2,438], 0,404
Progesteron- rezeptor- status	Negativ	22/59 (37,3)	43,30 [14,10;NE]	17/31 (54,8)	9,21 [3,78;24,00]	0,385 [0,200;0,739], 0,007
	Positiv	67/183 (36,6)	41,33 [31,30;52,08]	34/93 (36,6)	38,96 [14,17;NE]	0,926 [0,611;1,403], 0,652

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Finanzielle Schwierigkeiten						
ECOG-PS zu Baseline	1	25/110 (22,7)	NE [36,00;NE]	6/54 (11,1)	NE [NE;NE]	1,661 [0,680;4,060], 0,223
	0	20/135 (14,8)	NE [50,47;NE]	18/74 (24,3)	44,78 [20,84;51,91]	0,441 [0,231;0,842], 0,007
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	20/109 (18,3)	NE [50,47;NE]	4/52 (7,7)	NE [25,35;NE]	1,866 [0,635;5,490], 0,257
	Nein	25/136 (18,3)	NE [46,06;NE]	20/76 (26,3)	44,78 [20,84;NE]	0,533 [0,295;0,965], 0,042
Schlaflosigkeit						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	35/169 (20,7)	47,67 [46,88;NE]	14/94 (14,9)	NE [32,48;NE]	1,024 [0,548;1,915], 0,779
	Nein	12/76 (15,8)	52,08 [44,68;55,13]	11/34 (32,4)	30,08 [17,49;42,08]	0,322 [0,139;0,746], 0,002
Schmerz						
Art der Erkrankung	Viszerale Metastasen	35/130 (26,9)	51,85 [39,45;NE]	21/80 (26,2)	25,12 [13,84;NE]	0,727 [0,420;1,259], 0,304
	Nur Knochen- metastasen	15/71 (21,1)	NE [38,93;NE]	14/29 (48,3)	17,79 [5,59;NE]	0,363 [0,174;0,757], 0,008
	Andere	14/44 (31,8)	53,03 [21,07;53,03]	3/19 (15,8)	48,46 [48,46;NE]	2,114 [0,606;7,375], 0,261
Symptome im Armbereich						
Anzahl betroffener Organe	1	24/112 (21,4)	51,52 [41,72;NE]	23/49 (46,9)	19,43 [7,63;38,86]	0,300 [0,167;0,537], <0,001
	2	19/73 (26,0)	NE [20,05;NE]	13/36 (36,1)	46,09 [8,88;48,46]	0,404 [0,198;0,824], 0,044
	3 und mehr	22/60 (36,7)	25,58 [16,80;51,85]	15/43 (34,9)	35,97 [7,43;NE]	1,069 [0,554;2,063], 0,883

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Alter	<65 Jahre	32/147 (21,8)	NE [40,14;NE]	31/72 (43,1)	32,48 [11,57;38,86]	0,341 [0,207;0,563], <0,001
	≥65 Jahre	33/98 (33,7)	41,72 [22,19;51,52]	20/56 (35,7)	25,12 [9,40;48,46]	0,765 [0,438;1,338], 0,350
mBPI-sf: Schmerz						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	59/109 (54,1)	7,43 [3,72;24,95]	22/52 (42,3)	18,41 [9,34;25,12]	1,413 [0,865;2,309], 0,187
	Nein	65/136 (47,8)	12,43 [5,85;16,11]	42/76 (55,3)	3,72 [2,04;11,97]	0,703 [0,476;1,038], 0,092
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie Effektmodifikationen durch die Subgruppen Anzahl betroffener Organe, Progesteronrezeptorstatus, ECOG-PS zu Baseline, vorangegangene antiöstrogene Therapie, messbare Erkrankung zu Baseline, Art der Erkrankung und Alter. Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib in den folgenden Subgruppen:

- Patientinnen mit einem betroffenen Organ (Skala Symptome im Armbereich: HR [95%-KI]: 0,300 [0,167;0,537], p<0,001)
- Patientinnen mit zwei betroffenen Organen (Skalen Fatigue: HR [95%-KI]: 0,422 [0,226;0,789], p=0,025; Symptome im Armbereich: HR [95%-KI]: 0,404 [0,198;0,824], p=0,044)
- Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus (Skala Fatigue: HR [95%-KI]: 0,385 [0,200;0,739], p=0,007)
- Patientinnen mit einem ECOG-PS zu Baseline von 0 (Skala Finanzielle Schwierigkeiten: HR [95%-KI]: 0,441 [0,231;0,842], p=0,007)
- Patientinnen mit vorangegangener antiöstrogener Therapie (Skala Finanzielle Schwierigkeiten: HR [95%-KI]: 0,533 [0,295;0,965], p=0,042)

- Patientinnen ohne messbare Erkrankung zu Baseline (Skala Schlaflosigkeit: HR [95%-KI]: 0,322 [0,139;0,746], p=0,002)
- Patientinnen nur mit Knochenmetastasen (Skala Schmerz: HR [95%-KI]: 0,363 [0,174;0,757], p=0,008)
- Patientinnen im Alter <65 Jahre (Skala Symptome im Armereich: HR [95%-KI]: 0,341 [0,207;0,563], p<0,001)

Signifikante Nachteile für Abemaciclib zeigten sich in den folgenden Subgruppen:

- Patientinnen mit drei und mehr betroffenen Organen (Skalen Diarrhö: HR [95%-KI]: 13,352 [1,777;100,35], p=0,001; Dyspnoe: HR [95%-KI]: 4,973 [1,471;16,814], p=0,004)

Auf allen weiteren Skalen bzw. in allen weiteren Subgruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Dyspnoe						
Geographische Region	Nordamerika	7/25 (28,0)	44,94 [15,25;NE]	7/16 (43,8)	9,63 [2,79;23,97]	0,265 [0,090;0,785], 0,014
	Europa	25/75 (33,3)	30,38 [13,97;NE]	6/37 (16,2)	NE [28,47;NE]	1,749 [0,716;4,274], 0,239
	Asien	12/43 (27,9)	49,02 [33,37;NE]	3/13 (23,1)	NE [5,06;NE]	1,001 [0,279;3,587], 0,958
Verstopfung						
ECOG-PS zu Baseline	1	15/57 (26,3)	38,70 [19,89;NE]	5/30 (16,7)	NE [12,69;NE]	1,411 [0,511;3,897], 0,552
	0	14/83 (16,9)	NE [40,34;NE]	10/36 (27,8)	15,68 [7,99;NE]	0,257 [0,110;0,603], <0,001

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Schlaflosigkeit						
Alter	<65 Jahre	23/79 (29,1)	41,49 [33,04;NE]	1/28 (3,6)	NE [NE;NE]	5,427 [0,731;40,308], 0,065
	≥65 Jahre	13/64 (20,3)	41,95 [27,29;NE]	17/38 (44,7)	15,72 [5,98;34,95]	0,275 [0,132;0,575], <0,001
Progesteron- rezeptor- status	Negativ	2/23 (8,7)	NE [33,04;NE]	8/12 (66,7)	8,28 [0,95;27,91]	0,050 [0,011;0,242], <0,001
	Positiv	34/115 (29,6)	41,49 [27,29;44,22]	9/50 (18,0)	34,95 [19,89;NE]	1,119 [0,532;2,353], 0,759
Symptome im Armbereich						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	24/69 (34,8)	36,85 [20,12;50,63]	6/38 (15,8)	37,48 [16,57;NE]	1,579 [0,640;3,897], 0,356
	Nein	19/74 (25,7)	35,93 [29,95;NE]	10/28 (35,7)	NE [5,19;NE]	0,429 [0,198;0,931], 0,058
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf; Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung Effektmodifikationen durch die Subgruppen geographische Region, ECOG-PS zu Baseline, Alter, Progesteronrezeptorstatus, ethnische Zugehörigkeit und vorangegangene antiöstrogene Therapie. Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib in den folgenden Subgruppen:

- Patientinnen aus Nordamerika (Skala Dyspnoe: HR [95%-KI]: 0,265 [0,090;0,785], p=0,014)
- Patientinnen mit einem ECOG-PS zu Baseline von 0 (Skala Verstopfung: HR [95%-KI]: 0,257 [0,110;0,603], p<0,001)
- Patientinnen im Alter ≥65 Jahre (Skala Schlaflosigkeit: HR [95%-KI]: 0,275 [0,132;0,575], p<0,001)

- Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus (Skala Schlaflosigkeit: HR [95%-KI]: 0,050 [0,011;0,242], p<0,001)

Signifikante Nachteile für Abemaciclib zeigten sich in keiner der Subgruppen. Auf allen weiteren Skalen bzw. in allen weiteren Subgruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es für diesen Endpunkt keine interagierenden Subgruppen.

Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
EQ-5D VAS (7 Punkte)						
Anzahl betroffener Organe	1	25/112 (22,3)	52,44 [38,93;NE]	24/49 (49,0)	20,32 [9,53;40,37]	0,379 [0,215;0,668], <0,001
	2	16/73 (21,9)	NE [47,21;NE]	14/36 (38,9)	21,63 [7,36;NE]	0,305 [0,147;0,632], 0,006
	3 und mehr	25/60 (41,7)	37,55 [12,13;48,36]	10/43 (23,3)	NE [19,76;NE]	1,845 [0,885;3,843], 0,094
EQ-5D VAS (10 Punkte)						
Anzahl betroffener Organe	1	24/112 (21,4)	52,44 [47,70;NE]	23/49 (46,9)	22,68 [9,53;40,37]	0,381 [0,214;0,679], <0,001
	2	16/73 (21,9)	NE [47,21;NE]	13/36 (36,1)	33,27 [8,88;NE]	0,338 [0,161;0,710], 0,014
	3 und mehr	23/60 (38,3)	37,55 [17,06;48,36]	10/43 (23,3)	NE [19,76;NE]	1,687 [0,802;3,546], 0,159
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht VAS: Visuelle Analogskala						

In der EQ-5D VAS gab es für die postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie Effektmodifikationen durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe. Für Abemaciclib+Fulvestrant ergaben sich signifikante Vorteile bei Patientinnen mit einem sowie mit zwei betroffenen Organen für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 und um 10 Punkte (Verschlechterung um 7 Punkte, ein betroffenes Organ: HR [95%-KI]: 0,379 [0,215;0,668], $p < 0,001$; Verschlechterung um 7 Punkte, zwei betroffene Organe: HR [95%-KI]: 0,305 [0,147;0,632], $p = 0,006$; Verschlechterung um 10 Punkte, ein betroffenes Organ: HR [95%-KI]: 0,381 [0,214;0,679], $p < 0,001$; Verschlechterung um 10 Punkte, zwei betroffene Organe: HR [95%-KI]: 0,338 [0,161;0,710], $p = 0,014$). Für die Verschlechterung des ECOG-OS bzw. in allen weiteren Subgruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
EQ-5D VAS (7 Punkte)						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	31/69 (44,9)	31,17 [16,60;42,41]	18/38 (47,4)	14,56 [5,98;34,95]	0,605 [0,336;1,089], 0,096
	Nein	31/74 (41,9)	25,71 [12,89;41,59]	5/28 (17,9)	28,47 [9,27;NE]	1,877 [0,727;4,851], 0,188
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						
VAS: Visuelle Analogskala						

In der EQ-5D VAS und hinsichtlich des ECOG-PS gab es für die postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Subgruppen mit vorangegangener antiöstrogenen Therapie bzw. ohne vorangegangene antiöstrogene Therapie.

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es für diesen Endpunkt keine interagierenden Subgruppen.

Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Globaler Gesundheitsstatus						
Anzahl betroffener Organe	1	30/112 (26,8)	NE [38,93;NE]	18/49 (36,7)	24,23 [17,49;48,89]	0,602 [0,333;1,089], 0,602
	2	22/73 (30,1)	47,21 [39,29;NE]	14/36 (38,9)	18,67 [6,74;NE]	0,403 [0,203;0,799], 0,017
	3 und mehr	19/60 (31,2)	40,31 [18,15;51,85]	4/43 (9,3)	NE [35,93;NE]	3,918 [1,333;11,517], 0,007
Rollenfunktion						
Anzahl betroffener Organe	1	25/112 (22,3)	NE [42,84;NE]	21/49 (42,9)	22,16 [11,15;NE]	0,415 [0,230;0,749], 0,005
	2	24/73 (32,9)	47,21 [21,67;55,59]	9/36 (25,0)	44,78 [9,07;NE]	0,803 [0,370;1,745], 0,677
	3 und mehr	22/60 (36,7)	30,61 [14,93;51,85]	12/43 (27,9)	49,74 [22,59;NE]	1,414 [0,699;2,860], 0,337
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie Effektmodifikationen durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe. Es zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib in der Subgruppe der Patientinnen mit einem betroffenen Organ (Skala Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,415 [0,230;0,749], p=0,005) sowie in der Subgruppe der Patientinnen mit zwei betroffenen Organen (Skala globaler Gesundheitsstatus: HR [95%-KI]: 0,403 [0,203;0,799], p=0,017). Signifikante Nachteile lagen dagegen für die Subgruppe der Patientinnen mit drei und mehr betroffenen Organen für die Skala globaler Gesundheitsstatus vor (HR [95%-KI]: 3,918 [1,333;11,517], p=0,007). Auf allen weiteren Skalen bzw. in allen weiteren Subgruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
Globaler Gesundheitsstatus						
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Primäre Resistenz	14/26 (53,8)	13,84 [6,64;27,29]	1/10 (10,0)	42,41 [NE;NE]	6,220 [0,817;47,349], 0,033
	Sekundäre Resistenz	43/117 (36,8)	33,67 [22,13;41,95]	27/56 (48,2)	12,69 [5,98;23,97]	0,451 [0,276;0,737], <0,001
Rollenfunktion						
Geographi- sche Region	Nordamerika	7/25 (28,0)	44,94 [24,46;NE]	9/16 (56,3)	5,56 [2,07;NE]	0,226 [0,083;0,621], 0,020
	Europa	36/75 (48,0)	29,95 [9,21;38,73]	12/37 (32,4)	28,47 [7,46;NE]	1,286 [0,667;2,479], 0,435
	Asien	13/43 (30,2)	40,57 [22,75;NE]	5/13 (38,5)	19,89 [7,59;NE]	0,583 [0,206;1,653], 0,398
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie Effektmodifikationen durch die Subgruppen globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion. Es zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib in der Subgruppe der Patientinnen mit einer sekundären Resistenz gegenüber endokriner Therapie (Skala globaler Gesundheitsstatus: HR [95%-KI]: 0,451 [0,276;0,737], $p < 0,001$) sowie in der Subgruppe der Patientinnen aus Nordamerika (Skala Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,226 [0,083;0,621], $p = 0,020$). Auf allen weiteren Skalen bzw. in allen weiteren Subgruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie gab es keine interagierenden Subgruppen für einen der Endpunkte aus der übergeordneten Kategorie Unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen *ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)*

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
UE gesamt						
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Primäre Resistenz	57/57 (100,0)	0,13 [0,07;0,16]	32/35 (91,4)	0,72 [0,23;1,38]	3,037 [1,947;4,739], <0,001
	Sekundäre Resistenz	166/168 (98,8)	0,13 [0,07;0,13]	71/79 (89,9)	0,95 [0,49;1,12]	2,975 [2,221;3,987], <0,001
	Endokrin-naiv	19/20 (95,0)	0,15 [0,07;0,33]	14/14 (100,0)	0,33 [0,03;0,76]	1,042 [0,522;2,083], 0,890
Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Ja	107/109 (98,2)	0,13 [0,07;0,16]	44/52 (84,6)	1,05 [0,56;1,87]	3,710 [2,561;5,375], <0,001
	Nein	135/136 (99,3)	0,13 [0,07;0,13]	73/76 (96,1)	0,49 [0,26;0,62]	2,122 [1,585;2,840], <0,001
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Beim Endpunkt UE gesamt gab es bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine Effektmodifikation durch die Subgruppen Sensitivität gegenüber endokriner Therapie und vorangegangene antiöstrogene Therapie. Der Unterschied in den Subgruppen mit primärer und sekundärer Resistenz gegenüber endokriner Therapie (primäre Resistenz: HR [95%-KI]: 3,037 [1,947;4,739], p<0,001; sekundäre Resistenz: HR [95%-KI]: 2,975 [2,221;3,987], p<0,001) war statistisch signifikant zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Gleiches gilt für die Subgruppen mit und ohne vorangegangener antiöstrogener Therapie (mit vorangegangener antiöstrogener Therapie: HR [95%-KI]: 3,710 [2,561;5,375], p<0,001; ohne vorangegangene antiöstrogene Therapie: HR [95%-KI]: 2,122 [1,585;2,840], p<0,001).

Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert ¹
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ²	
SUE						
Vorangegan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	14/69 (20,3)	47,57 [47,57;NE]	9/38 (23,7)	29,92 [15,06;NE]	0,478 [0,201;1,136], 0,141
	Nein	26/74 (35,1)	31,59 [15,68;47,11]	5/28 (17,9)	27,98 [11,01;NE]	1,808 [0,684;4,777], 0,282
Datenschnitt: 20.06.2019						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

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.

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 wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie MONARCH-2 herangezogen. Diese vergleicht die Intervention Abemaciclib+Fulvestrant gegen Placebo+Fulvestrant. Hier werden die Populationen der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1), sowie die Populationen der postmenopausalen (B1) und prä-/perimenopausalen (B2) Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie betrachtet. Zusätzlich werden für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben auch die Ergebnisse für die ITT-Population der MONARCH-2-Studie sowie die Ergebnisse für Patientinnen mit viszeralem Metastasen dargestellt.

Für die Population A1 wurde im Gegensatz zum initialen Nutzendossier gemäß den Vorgaben des G-BA die gemäß Protokoll der MONARCH-2-Studie ausgeschlossenen vollständig endokrin-naiven Patientinnen (44 Patientinnen) mit eingeschlossen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.

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 Chemotherapie

- Symptomatik:
 - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
 - mBPI-sf
- 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 ≥ 3
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (20.06.2019) hatten sich in allen Patientengruppen A1 – B2 insgesamt 347 Todesfälle (217 [47%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 130 [55%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet.

Betrachtet man die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der ITT-Population der MONARCH-2-Studie sowie die dazugehörige Subgruppenanalyse der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zeigen sich hier positive und zum Teil statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. So weisen die Ergebnisse für die ITT-Population gesamt einen statistisch signifikanten Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant auf; das mediane Überleben verlängert sich hier um ca. 9,4 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], $p=0,0137$). In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], $p=0,032$), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt.

Auch nach Aufteilung der ITT-Population gemäß G-BA Vorgabe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, was sich in einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 14,0 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], $p=0,0365$). Ferner ist zu ergänzen, dass in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralem Metastasen, die eine schlechte Prognose und ein stark erhöhtes Risiko für einen Progress aufweisen, ebenfalls ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant auftritt (HR [95%-KI]: 0,467 [0,283;0,769], $p=0,002$). Dabei handelt es sich um einen Zugewinn im Überleben um 21 Monate bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie und viszeralem Metastasen.

Bei den Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich ein numerischer Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant. Für die Population der postmenopausalen Patientinnen war sowohl bei den Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie als auch bei den Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die mediane Überlebenszeit in allen Behandlungsarmen erreicht.

Progressionsfreies Überleben

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zeigte sich in der MONARCH-2-Studie in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,372 [0,181;0,766], $p=0,0055$). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens beträgt 28,21 Monate vs. 9,67 Monate unter Placebo+Fulvestrant. Dies entspricht einer Verlängerung um 18,5 Monate und damit nahezu dem Dreifachen.

Bei den postmenopausalen Patientinnen war in beiden Populationen das mediane progressionsfreie Überleben statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant verlängert (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,596 [0,467;0,761], $p<0,0001$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,476 [0,344;0,659], $p<0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 bzw. 16,14 Monate gegenüber 11,08 bzw. 6,84 Monaten unter Placebo+Fulvestrant (Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung bzw. Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung).

Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung war der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,410 [0,193;0,873], $p=0,0167$). Zudem waren die Ergebnisse für diesen Endpunkt in beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,750 [0,581;0,969], $p=0,0272$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,560 [0,402;0,779], $p=0,0005$).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,271 [0,122;0,601], $p=0,0006$) war statistisch signifikant für den Abemaciclib+Fulvestrant-Arm. In den Populationen der postmenopausalen Patientinnen waren die Ergebnisse für beide statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], $p=0,0175$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], $p<0,0001$).

Symptomatik

Insgesamt waren die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 und mBPI-sf über den gesamten Studienverlauf generell hoch und überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Dies stellt den Anteil von Patientinnen mit Daten in Bezug auf die Patientinnen, von denen Daten erwartet werden, dar. Lediglich in einigen späteren Zyklen lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientenzahlen in diesen bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen eines Fragebogens zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Für die Nutzenbewertung wurde jeweils die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

- 1) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Die Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) zeigte für die Population B2 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,210 [0,047;0,932], $p=0,026$). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab zudem einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,311 [0,094;1,028], $p=0,045$).

- 2) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1)

Für die Population A1 zeigte sich bezüglich der Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,526 [0,308;0,900], $p=0,017$). Ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant war die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) (HR [95%-KI]: 0,542 [0,349;0,843], $p=0,006$). Auch bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich (EORTC-QLQ-BR23) und Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23) zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], $p<0,001$ bzw. HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], $p=0,020$). In der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population (HR [95%-KI]: 2,134 [1,213;3,753], $p=0,007$).

- 3) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) war für die Population B1 statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,491 [0,280;0,859], $p=0,011$). Bei der Skala Schmerz (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile (HR [95%-KI]: 0,485 [0,294;0,802], $p=0,004$).

In allen anderen Skalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde über die Instrumente ECOG-PS und EQ-5D VAS abgebildet. Insgesamt lagen die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D über den gesamten Studienverlauf in den meisten Fällen deutlich über der Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$ mit Ausnahme des Zyklus 55 für die postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, wo sie bei 50% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm lag. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich jedoch nur noch 2 Patientinnen unter Behandlung. Für die Nutzenbewertung wurde die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) lagen in einzelnen Patientengruppen Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung trat ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], $p=0,016$). In den weiteren Populationen war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Bei der VAS des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,580 [0,398;0,845], $p=0,004$). Eine weitere Analyse unter Verwendung einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestätigte die statistisch signifikanten Vorteile in derselben Population (HR [95%-KI]: 0,581 [0,395;0,853], $p=0,005$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt waren die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 und mBPI-sf über den gesamten Studienverlauf generell hoch und überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Dies stellt den Anteil von Patientinnen mit Daten in Bezug auf die Patientinnen, von denen Daten erwartet werden, dar. Lediglich in einigen späteren Zyklen lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientenzahlen in diesen bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen eines Fragebogens zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Für die Nutzenbewertung wurde jeweils die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen.

Bezüglich der Skala soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,576 [0,385;0,863], $p=0,007$).

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich jeweils Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,633 [0,400;1,000], $p=0,049$ bzw. HR [95%-KI]: 0,468 [0,272;0,806], $p=0,005$ bzw. HR [95%-KI]: 0,536 [0,314;0,916], $p=0,021$).

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

Unerwünschte Ereignisse

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für alle Populationen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (je nach Population zwischen 97,9 und 100,0% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu Werten zwischen 89,4 und 95,7% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,962 [1,168;3,295], $p=0,009$). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den weiteren Populationen; hier lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für alle Populationen (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie, postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 5,753 [1,941;17,059], $p<0,001$ bzw. HR [95%-KI]: 3,391 [2,372;4,848], $p<0,001$ bzw. HR [95%-KI]: 2,611 [1,627;4,192], $p<0,001$). Dieses erhöhte Risiko schlug sich jedoch nicht einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines kompletten Behandlungsabbruches nieder –in allen Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für das Auftreten von Abbrüchen mindestens eines der beiden Medikamente war das Risiko in den beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen jedoch unter Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant höher (ohne vorangegangene endokrine

Therapie: HR [95%-KI]: 3,499 [1,587;7,716], $p < 0,001$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 6,487 [1,552;27,116], $p = 0,003$).

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 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-80: 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 4-81: 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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<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 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 4-87: 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.

4.3.2.3.3.2 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 0 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 Zulassungsstudie MONARCH-2 vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [10]. 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, EORTC-QLQ-BR23 [Symptomskalen] und mBPI-sf 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 in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant mit Placebo anhand der Studie MONARCH-2 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 [105].

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+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant wird auf Basis der direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie MONARCH-2 abgeleitet. Hier werden die Populationen der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1), sowie die Populationen der postmenopausalen (B1) und prä-/perimenopausalen (B2) Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie betrachtet. Zusätzlich werden für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben auch die Ergebnisse für die ITT-Population der MONARCH-2-Studie sowie die Ergebnisse für Patientinnen mit viszeralem Metastasen dargestellt.

Für die Population A1 wurde im Gegensatz zum initialen Nutzendossier gemäß den Vorgaben des G-BA die gemäß Protokoll der MONARCH-2-Studie ausgeschlossenen vollständig endokrin-naiven Patientinnen (44 Patientinnen) mit eingeschlossen. Für 10 Patientinnen lagen jedoch keine Angaben bezüglich des Menopausenstatus oder der Therapielinie vor, so dass diese nicht in die G-BA-Populationen eingruppiert werden konnten.

Damit folgt Lilly den Vorgaben des G-BA, auch wenn es aus Sicht von Lilly sowie aus Sicht der medizinischen Fachgesellschaften eine medizinische, biologische und methodische Rationale für eine gemeinsame Betrachtung der Studienpopulation gibt. 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
 - mBPI-sf
 - 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 ≥ 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 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung¹⁵ für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage kommen (AWG B). Für das AWG B erfolgte bereits eine erste Nutzenbewertung durch den G-BA, deren zugehöriger Beschluss für die Populationen A1, B1 und B2 befristet war. Mit dem vorliegenden Dossier wird neue Evidenz nach Ablauf der Befristung gemäß den Befristungsaufgaben auf Basis reifer Daten zum Gesamtüberleben sowie Daten zur fortlaufenden Erhebung weiterer Endpunkte wie z. B. zu Symptomatik und Sicherheit vorgelegt. Ebenfalls wird eine Aufteilung der Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben des G-BA jeweils getrennt nach Menopausenstatus und Therapielinie vorgenommen und die Ergebnisse entsprechend getrennt für die Patientenpopulationen A1, B1 und B2 mit vorliegender Befristung dargestellt.

Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant durchgeführt. Die Ergebnisse, die hierfür herangezogen werden, basieren auf der Zulassungsstudie MONARCH-2, die Abemaciclib+Fulvestrant mit Placebo+Fulvestrant vergleicht. Wie zu Beginn ausführlich in Abschnitt 4.2.1 erläutert, ist Fulvestrant sowohl für postmenopausale als auch prä-/perimenopausale Patientinnen eine adäquate ZVT. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zudem bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug auf die Vorbehandlung mit Antiöstrogenen vorgenommen (Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2). Fulvestrant kann auch bei prä-/perimenopausalen Frauen als geeignete ZVT angesehen werden, da diese Patientinnen gemäß den aktuellen Behandlungsempfehlungen in der Behandlungspraxis auch mit Fulvestrant behandelt werden (ausführliche Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2).

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie,
- postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie sowie
- postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

¹⁵ 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-/perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH=Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden 14. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar .

mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-88, Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 auf Endpunktebene.

Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 20.06.2019 (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-88: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B2)

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,546 [0,206;1,445], 0,2165 Median: NE vs. 45,83 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,372 [0,181;0,766], 0,0055 Median: 28,21 vs. 9,67 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	HR: 0,410 [0,193;0,873], 0,0167 Median: 44,71 vs. 19,23 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	HR: 0,271 [0,122;0,601], 0,0006 Median: 50,24 vs. 17,46 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	HR: 0,321 [0,144;0,714], 0,0034 Median: 50,24 vs. 19,23 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Appetitlosigkeit	HR: 0,464 [0,136;1,582], 0,210 Median: 51,75 vs. 32,12 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	HR: 3,363 [0,730;15,494], 0,100 Median: 39,12 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Dyspnoe	HR: 0,927 [0,270;3,185], 0,899 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Fatigue	HR: 0,454 [0,166;1,242], 0,115 Median: NE vs. 17,16 Monate	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p- Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,960 [0,223;4,128], 0,957 Median: NE vs. 30,48 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Verstopfung	HR: 0,210 [0,047;0,932], 0,026 Median: NE vs. 39,85 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schlaflosigkeit	HR: 0,339 [0,110;1,049], 0,050 Median: 51,35 vs. 19,69 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,634 [0,326;8,189], 0,546 Median: 53,23 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	HR: 0,706 [0,215;2,322], 0,565 Median: 47,70 vs. 35,93 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Symptome im Armbereich	HR: 0,420 [0,113;1,561], 0,185 Median: 52,08 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptome im Brustbereich	HR: 0,769 [0,122;4,856], 0,779 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen der system. Therapie	HR: 0,311 [0,094;1,028], 0,045 Median: NE vs. 30,51 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Belastung durch Haarausfall	HR: 0,924 [0,094;9,079], 0,946 Median: 39,62 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	HR: 1,163 [0,462;2,929], 0,745 Median: 15,95 vs. 27,25 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand:		
ECOG-PS	HR: 0,000 [0,000;NE], 0,016 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,941 [0,275;3,227], 0,923 Median: 44,25 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,941 [0,275;3,227], 0,923 Median: 44,25 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,332 [0,090;1,222], 0,083 Median: NE vs. 22,65 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,434 [0,156;1,206], 0,101 Median: 47,70 vs. 19,36 Monate	Kein Zusatznutzen belegt

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

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p- Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Emotionale Funktion	HR: 0,286 [0,050;1,631], 0,142 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Körperliche Funktion	HR: 0,374 [0,097;1,445], 0,140 Median: NE vs. 33,17 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	HR: 0,369 [0,122;1,117], 0,067 Median: 47,70 vs. 38,70 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Soziale Funktion	HR: 0,336 [0,087;1,292], 0,098 Median: NE vs. 24,89 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Körperbild	HR: 0,981 [0,239;4,035], 0,979 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Zukunftsperspektive	HR: 0,319 [0,050;2,057], 0,208 Median: NE vs. 36,89 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Freude an Sex	HR: 0,648 [0,058;7,214], 0,722 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Aktivität	HR: 0,928 [0,267;3,225], 0,907 Median: NE vs. 45,63 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 4,334 [0,520;36,104], 0,140 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 5,753 [1,941;17,059], <0,001 Median: 3,02 vs. 27,35 Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,000 [0,000;NE], 0,213 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 0,000 [0,000;NE], 0,213 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Datenschnitt: 20.06.2019 Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; 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		

Tabelle 4-89: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,819 [0,608;1,102], 0,1862 Median: 43,96 vs. 37,25 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,596 [0,467;0,761], <0,0001 Median: 16,44 vs. 11,08 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	HR: 0,750 [0,581;0,969], 0,0272 Median: 24,03 vs. 22,22 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	HR: 0,730 [0,562;0,947], 0,0175 Median: 25,81 vs. 22,13 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	HR: 0,774 [0,592;1,012]; 0,0606 Median: 31,13 vs. 26,37 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Appetitlosigkeit	HR: 0,931 [0,582;1,491], 0,768 Median: NE vs. 48,46 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	HR: 2,134 [1,213;3,753], 0,007 Median: 49,91 vs. NE Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Dyspnoe	HR: 1,163 [0,718;1,883], 0,540 Median: 47,21 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Fatigue	HR: 0,726 [0,514;1,027], 0,068 Median: 41,33 vs. 22,59 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,751 [0,454;1,241], 0,262 Median: NE vs. 51,91 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Verstopfung	HR: 0,526 [0,308;0,900], 0,017 Median: NE vs. 49,74 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schlaflosigkeit	HR: 0,707 [0,430;1,162], 0,169 Median: 51,85 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,542 [0,349;0,843], 0,006 Median: NE vs. 30,71 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

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

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz	HR: 0,691 [0,458;1,042], 0,075 Median: 51,85 vs. 33,34 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Symptome im Armbereich	HR: 0,483 [0,332;0,701], <0,001 Median: 51,52 vs. 25,12 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptome im Brustbereich	HR: 0,501 [0,278;0,904], 0,020 Median: NE vs. NE Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Nebenwirkungen der system. Therapie	HR: 1,165 [0,761;1,785], 0,488 Median: 42,77 vs. 38,96 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Belastung durch Haarausfall	HR: 2,346 [0,760;7,239], 0,128 Median: 39,85 vs. 25,84 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	HR: 0,947 [0,700;1,282], 0,722 Median: 11,15 vs. 9,34 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand:		
ECOG-PS	HR: 0,738 [0,419;1,297], 0,289 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,580 [0,398;0,845], 0,004 Median: 48,36 vs. 24,23 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,581 [0,395;0,853], 0,005 Median: 48,36 vs. 26,76 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,837 [0,557;1,257], 0,390 Median: 45,99 vs. 32,48 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,756 [0,503;1,137], 0,177 Median: 50,43 vs. 44,78 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Emotionale Funktion	HR: 0,875 [0,528;1,452], 0,605 Median: 55,13 vs. 51,91 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Körperliche Funktion	HR: 0,853 [0,562;1,294], 0,452 Median: 47,67 vs. 44,78 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	HR: 0,723 [0,490;1,065], 0,100 Median: 47,67 vs. 40,37 Monate	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	HR: 0,576 [0,385;0,863], 0,007 Median: 51,85 vs. 33,24 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Körperbild	HR: 0,867 [0,548;1,370], 0,542 Median: NE vs. 44,78 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Zukunftsperspektive	HR: 0,996 [0,559;1,775], 0,987 Median: NE vs. 54,81 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Freude an Sex	HR: 0,992 [0,314;3,129], 0,987 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Aktivität	HR: 1,070 [0,580;1,975], 0,827 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 1,962 [1,168;3,295], 0,009 Median: NE vs. 51,98 Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 3,391 [2,372;4,848], <0,001 Median: 3,72 vs. 42,51 Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 2,288 [0,948;5,523], 0,058 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 3,499 [1,587;7,716], <0,001 Median: NE vs. NE Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Datenschnitt: 20.06.2019 Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NE: Nicht erchenbar/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		

Tabelle 4-90: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,667 [0,455;0,977], 0,0365 Median: 48,82 vs. 34,78 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,476 [0,344;0,659], <0,0001 Median: 16,14 vs. 6,84 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	HR: 0,560 [0,402;0,779], 0,0005 Median: 22,19 vs. 17,42 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	HR: 0,497 [0,356;0,694], <0,0001 Median: 21,07 vs. 10,52 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	HR: 0,602 [0,429;0,845]; 0,0030 Median: 25,15 vs. 19,73 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Appetitlosigkeit	HR: 0,597 [0,354;1,009], 0,051 Median: 39,65 vs. 34,95 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	HR: 1,269 [0,662;2,435], 0,479 Median: 45,40 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Dyspnoe	HR: 0,930 [0,520;1,665], 0,809 Median: 44,94 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Fatigue	HR: 0,675 [0,451;1,012], 0,054 Median: 22,88 vs. 7,59 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,581 [0,257;1,317], 0,188 Median: NE vs. 38,86 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Verstopfung	HR: 0,543 [0,287;1,027], 0,057 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Schlaflosigkeit	HR: 0,580 [0,325;1,034], 0,062 Median: 41,95 vs. 34,95 Monate	Kein Zusatznutzen belegt

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

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p- Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,491 [0,280;0,859], 0,011 Median: 44,94 vs. 28,47 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schmerz	HR: 0,485 [0,294;0,802], 0,004 Median: 44,19 vs. 22,95 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Symptome im Armbereich	HR: 0,851 [0,475;1,526], 0,592 Median: 36,85 vs. 37,48 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptome im Brustbereich	HR: 0,714 [0,248;2,057], 0,531 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen der system. Therapie	HR: 1,071 [0,606;1,894], 0,820 Median: 40,70 vs. 28,47 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Belastung durch Haarausfall	HR: 1,565 [0,327;7,495], 0,572 Median: 46,55 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	HR: 0,744 [0,487;1,137], 0,171 Median: 13,94 vs. 5,98 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand:		
ECOG-PS	HR: 0,753 [0,337;1,683], 0,488 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,890 [0,548;1,446], 0,632 Median: 27,65 vs. 16,60 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	HR: 0,879 [0,540;1,428], 0,596 Median: 30,44 vs. 19,36 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,633 [0,400;1,000], 0,049 Median: 30,81 vs. 14,56 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,655 [0,404;1,064], 0,085 Median: 33,93 vs. 16,57 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Emotionale Funktion	HR: 0,468 [0,272;0,806], 0,005 Median: 44,22 vs. 23,05 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

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

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p- Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Funktion	HR: 0,536 [0,314;0,916], 0,021 Median: 44,91 vs. 28,47 Monate	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Rollenfunktion	HR: 0,724 [0,451;1,164], 0,180 Median: 35,97 vs. 19,89 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Soziale Funktion	HR: 0,786 [0,479;1,292], 0,338 Median: 31,23 vs. 23,05 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Körperbild	HR: 1,103 [0,586;2,074], 0,763 Median: NE vs. 34,55 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Zukunftsperspektive	HR: 1,525 [0,672;3,457], 0,309 Median: 41,72 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Freude an Sex	HR: 1,471 [0,311;6,949], 0,627 Median: 40,70 vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Aktivität	HR: 0,621 [0,264;1,462], 0,270 Median: NE vs. 42,41 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,959 [0,516;1,783], 0,896 Median: 47,11 vs. 29,92 Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,611 [1,627;4,192], <0,001 Median: 4,64 vs. 27,98 Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 2,892 [0,654;12,778], 0,143 Median: NE vs. NE Monate	Kein Zusatznutzen belegt
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 6,487 [1,552;27,116], 0,003 Median: NE vs. NE Monate	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Datenschnitt: 20.06.2019 Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); 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; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; 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 finalen Datenschnitts (20.06.2019) hatten sich in allen Patientengruppen A1 – B2 insgesamt 347 Todesfälle (217 [47%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 130 [55%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet.

Betrachtet man die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der ITT-Population der MONARCH-2-Studie sowie die dazugehörige Subgruppenanalyse der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zeigen sich hier positive und zum Teil statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. So weisen die Ergebnisse für die ITT-Population gesamt einen statistisch signifikanten Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant auf; das mediane Überleben verlängert sich hier um ca. 9,4 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], $p=0,0137$). In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], $p=0,032$), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt.

Die Ergebnisse der durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen zeigen folgendes Bild: Für die Population der postmenopausalen Patientinnen war sowohl bei den Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie als auch bei den Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung die mediane Überlebenszeit in allen Behandlungsarmen erreicht. Bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie besteht ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, was sich in einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 14,0 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], $p=0,0365$). Bei den postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich ein numerischer Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant; das mediane Überleben verlängert sich um 6,7 Monate (HR [95%-KI]: 0,819 [0,608;1,102], $p=0,1862$). In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da das mediane Überleben unter Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht wurde.

Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verlängerung des Überlebens [10]. Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation. Therapeutisch relevant ist allerdings folgender positiver Sachverhalt zu beachten: Wie bereits zuvor beschrieben, hat die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Brustkrebspatientinnen. Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben, weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine

schlechte Prognose auf und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht.

Die Patientengruppe mit viszerale Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,467 [0,283;0,769], p=0,002). Dabei handelt es sich um einen Zugewinn im Überleben um 21 Monate bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie und viszerale Metastasen. Patientinnen mit viszerale Metastasen gelten derzeit als schwer therapierbar und haben somit eine deutlich schlechtere Prognose ihres Krankheitsverlaufs. Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Überlebens für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen und vorangegangener endokriner Therapie.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (20.06.2019) lässt sich in der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie kein Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben quantifizieren.

Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie dagegen ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer. Dies zeigt sich nicht nur in den Ergebnissen der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, sondern bestätigt sich in den Ergebnissen der ITT-Population der MONARCH-2-Studie mit einem statistisch signifikanten Vorteil von 9,4 Monaten für Abemaciclib+Fulvestrant, insbesondere ebenfalls für die postmenopausalen Patientinnen.

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 gewonnen Lebenszeit und der gewonnen Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die körperliche Beweglichkeit und Mobilität [56]. 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 [11].

Auch die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [12; 13].

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zeigte sich in der MONARCH-2-Studie in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,372 [0,181;0,766], $p=0,0055$). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens beträgt 28,21 Monate vs. 9,67 Monate unter Placebo+Fulvestrant. Dies entspricht einer Verlängerung um 18,5 Monate und damit nahezu dem Dreifachen.

Bei den postmenopausalen Patientinnen war in beiden Populationen das mediane progressionsfreie Überleben statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant verlängert (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,596 [0,467;0,761], $p<0,0001$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,476 [0,344;0,659], $p<0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 bzw. 16,14 Monate gegenüber 11,08 bzw. 6,84 Monaten unter Placebo+Fulvestrant (Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung bzw. Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung).

Aus dem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression; für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung und für postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant 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. Für die Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie sowie der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer 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 (sogenanntes progressionsfreies Überleben 2) basiert, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (oder Tod) empfohlen [34]. 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).

Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung war der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,410 [0,193;0,873], p=0,0167).

Die Ergebnisse für diesen Endpunkt waren in beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,750 [0,581;0,969], p=0,0272; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,560 [0,402;0,779], p=0,0005).

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie kann für beide Populationen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT abgeleitet werden.

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 [129; 130]. 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 [4; 15; 16; 131-133]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann [131; 133]. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen [134]. 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 [135]. 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 in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (HR [95%-KI]: 0,271 [0,122;0,601], $p=0,0006$) war statistisch signifikant für den Abemaciclib+Fulvestrant-Arm. In den Populationen der postmenopausalen Patientinnen waren die Ergebnisse für beide statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], $p=0,0175$; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], $p<0,0001$).

Diese Ergebnisse bestätigten sich jeweils für die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie; bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie war der Unterschied jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Es zeigte sich dennoch ein Trend zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population.

Der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die postmenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer erheblichen Vermeidung von Nebenwirkungen. Bestätigt wird dieser Vorteil durch die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen „Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie“. Diese Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussage, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt.

Das Resultat zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist von besonderer Relevanz, da Patientinnen, die im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium zuvor bereits einmal eine Chemotherapie erhalten hatten, von der Aufnahme in die Studie MONARCH-2 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur **erstmaligen** Gabe einer Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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 Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. Für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. Für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

Symptomatik

Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [16].

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) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie dem mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23) der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigten sich vor allem Vorteile.

- 1) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Die Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) zeigte für die Population B2 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,210 [0,047;0,932], p=0,026). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab zudem einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,311 [0,094;1,028], p=0,045).

- 2) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1)

Für die Population A1 zeigte sich bezüglich der Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,526 [0,308;0,900], $p=0,017$). Ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant war die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) (HR [95%-KI]: 0,542 [0,349;0,843], $p=0,006$). Auch bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich (EORTC-QLQ-BR23) und Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23) zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], $p<0,001$ bzw. HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], $p=0,020$). In der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in dieser Population (HR [95%-KI]: 2,134 [1,213;3,753], $p=0,007$).

- 3) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Die Skala Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30) war für die Population B1 statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,491 [0,280;0,859], $p=0,011$). Bei der Skala Schmerz (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile (HR [95%-KI]: 0,485 [0,294;0,802], $p=0,004$).

Zusammenfassend ergab sich bei allen Populationen lediglich in einer Skala (EORTC-QLQ-C30 Diarrhö) ein Nachteil für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie. Dem gegenüber standen mehrere Vorteile für die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant: Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ergab sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der EORTC-QLQ-C30 Skala Verstopfung sowie der EORTC-QLQ-BR23 Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie. Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in den EORTC-QLQ-C30 Skalen Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen sowie in den EORTC-QLQ-BR23 Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich. Die EORTC-QLQ-C30 Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz wiesen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie auf.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von Symptomen der Erkrankung. Sowohl für die postmenopausalen Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung als auch für diejenigen mit endokriner Vorbehandlung zeigt sich der Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik:

Im Endpunkt Symptomatik ergibt sich für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung gemäß AM-NutzenV in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung.

Für postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung und für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Gesundheitszustand

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [94]. Der ECOG-PS erfasst die körperliche 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 [94]. 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; 84; 100; 101].

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) lagen in einzelnen Patientengruppen Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung trat ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf (HR [95%-KI]: 0,000 [0,000;NE], p=0,016). In den weiteren Populationen war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Bei der VAS des EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant für die Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,580 [0,398;0,845], p=0,004). Eine weitere Analyse unter Verwendung einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestätigte die statistisch signifikanten Vorteile in derselben Population (HR [95%-KI]: 0,581 [0,395;0,853], p=0,005).

Der beobachtete Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [15; 16]. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) und EORTC-QLQ-BR23 (vier Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben. Es lagen in diesem Endpunkt ausschließlich Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vor:

Bezüglich der Skala soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (HR [95%-KI]: 0,576 [0,385;0,863], p=0,007).

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich jeweils Vorteile in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (HR [95%-KI]: 0,633 [0,400;1,000], p=0,049 bzw. HR [95%-KI]: 0,468 [0,272;0,806], p=0,005 bzw. HR [95%-KI]: 0,536 [0,314;0,916], p=0,021).

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

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie zeigt sich dieser Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Es zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Unerwünschte Ereignisse:

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für alle Populationen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (je nach Population zwischen 97,9 und 100,0% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu Werten zwischen 89,4 und 95,7% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 1,962 [1,168;3,295], p=0,009). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den weiteren Populationen; hier lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für alle Populationen (prä-/perimenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie, postmenopausal ohne vorangegangene endokrine Therapie und postmenopausal mit vorangegangener endokriner Therapie) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 5,753 [1,941;17,059], p<0,001 bzw. HR [95%-KI]: 3,391 [2,372;4,848], p<0,001 bzw. HR [95%-KI]: 2,611 [1,627;4,192], p<0,001). Dieses erhöhte Risiko schlug sich jedoch nicht einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines kompletten Behandlungsabbruches nieder –in allen Populationen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für das Auftreten von Abbrüchen mindestens eines der beiden Medikamente war das Risiko in den beiden Populationen der postmenopausalen Patientinnen jedoch unter Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant höher (ohne vorangegangene endokrine Therapie: HR [95%-KI]: 3,499 [1,587;7,716], p<0,001; mit vorangegangener endokriner Therapie: HR [95%-KI]: 6,487 [1,552;27,116], p=0,003).

In den Subgruppenauswertungen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie war das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis signifikant höher als im Vergleichsarm.

In allen betrachteten Patientengruppen war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades bzw. für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 ebenfalls signifikant erhöht. Behandlungsabbrüche mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm bei postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für die prä-/perimenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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 bzw. Symptomatik, diese besserte sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung zur Behandlung von postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [14]. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur [4; 15; 16].

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Tabelle 4-2) wird in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-91: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: -	Mortalität: -
Morbidität: Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität: -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: -	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -
Abkürzungen: B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

Für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (siehe Tabelle 4-3) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: -	Mortalität: -
Morbidität: Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Armbereich Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung um 7 Punkte) Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung um 10 Punkte) Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität: Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Diarrhö Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: - Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala	

Für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Tabelle 4-4) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-93: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Mortalität: -
Morbidität: Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Schmerz Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Morbidität: -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 körperliche Funktion Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: -

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: -	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: -	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie MONARCH-2 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 [15; 16].

Im klinischen Versorgungsalltag wird die endokrinbasierte Therapie individuell unter Berücksichtigung des Menopausenstatus, der Vortherapie und der Dauer des progressionsfreien Intervalls gewählt. Für die Therapie prä-/perimenopausaler Patientinnen sehen die Leitlinien ein Ausschalten der Ovarialfunktion kombiniert mit Tamoxifen vor [15; 16]. Die endokrine Therapie kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden [16]. In Folgetherapie sollte die Patientin mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant, optional auch in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, behandelt werden [15; 16]. Die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen sollte mit Aromatasehemmer oder Fulvestrant erfolgen. Des Weiteren ist eine Kombination von Letrozol mit einem CDK4/6-Inhibitor möglich [16]. In darauffolgenden Therapielinien werden ER-Antagonisten wie Fulvestrant oder (nicht-) steroidalen Aromatasehemmer empfohlen [15; 16].

In der Studie MONARCH-2 wurden Patientinnen mit Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant behandelt, die eine endokrine Therapie entweder neoadjuvant erhielten oder im metastasierten Stadium (meist Aromatasehemmer oder Tamoxifen) erhalten hatten. Die Behandlung entsprach für postmenopausale Frauen, die den Großteil der Studienpopulation ausmachten, folglich dem aktuellen Behandlungsstandard; Die beobachteten Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Therapie der prä-/perimenopausalen Patientinnen entsprach zwar nicht explizit dem aktuellen Zulassungsstatus von Fulvestrant in Monotherapie, jedoch den aktuellen Behandlungsempfehlungen und der Behandlungspraxis.

Die in die Studie MONARCH-2 eingeschlossenen Patientinnen (ITT-Population) wiesen zu 96,9% Metastasen auf, bei etwa einem Drittel waren mehr als drei Organe betroffen. Etwa die Hälfte der Patientinnen hatte viszerale Metastasen. Dies entspricht den Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [6] und einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [119]. Folglich können die in der Studie gewonnenen Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

In der Studie MONARCH-2 stammten 68,3% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 55,8% 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 [136]. Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen der MONARCH-2 betrug 60 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 [105] und G-BA [10] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die zugehörigen Ergebnisse aus der Studie MONARCH-2 sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Studie MONARCH-2 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 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 BICR 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 [67]. Die EMA empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie [34]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden 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 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; 75; 76]. Diese Fragebögen sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [77; 81-85]. Auch die Erfassung eines spezifischen körperlichen Symptoms wie Schmerzen mittels geeigneter Instrumente wird durch die Leitlinien explizit zur Erfassung der Patientenbelastung und Verbesserung der Bedürfnisorientierung in der Versorgung der Patientinnen als regelhaft durchzuführen empfohlen [16]. Folglich sind die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-2 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 [94]. 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; 84; 100; 101]. Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG Performance Status auf ≥ 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; 75; 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 [105] 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 [16]. Daher sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-2 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-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Studienpopulation lässt sich mit den Patientinnen in der deutschen Zielpopulation vergleichen. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

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 0 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 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach vorangegangener endokrinbasierter Therapie	<u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2):</u> Beträchtlich
	<u>Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1):</u> Beträchtlich
	<u>Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1):</u> Beträchtlich
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). 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 2006¹⁸) 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%-

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) 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 verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6-Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [17] • Studienregistereinträge [115-118] • Publikation [5; 113; 114]

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. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
2. Bonastre, J., Jan, P., Barthe, Y. & Koscielny, S. 2012. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*, 21, 384-8.
3. Montero, A. J., Eapen, S., Gorin, B. & Adler, P. 2012. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*, 134, 815-22.
4. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., Andre, F., Harbeck, N., Aguilar Lopez, B., Barrios, C. H., Bergh, J., Biganzoli, L., Boers-Doets, C. B., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Cortes, J., Curigliano, G., Dieras, V., El Saghir, N. S., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Gelmon, K., Johnston, S. R. D., Kaufman, B., Koppikar, S., Krop, I. E., Mayer, M., Nakigudde, G., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Paluch-Shimon, S., Penault-Llorca, F., Prat, A., Rugo, H. S., Sledge, G. W., Spence, D., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Xu, B., Norton, L. & Winer, E. P. 2018. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29, 1634-57.

5. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Conte, P., Lu, Y., Barriga, S., Hurt, K., Frenzel, M., Johnston, S. & Llombart-Cussac, A. 2019. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*
6. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Janicke, M., Marschner, N. & Group, T. M. K. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*, 34, 122-30.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-245. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 11. Dezember
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. 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 – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. September 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5 in Kraft getreten am 14. Januar 2020) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf.
11. Hurvitz, S. A., Lalla, D., Crosby, R. D. & Mathias, S. D. 2013. 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*, 142, 603-9.
12. European Medicines Agency 2017. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Online]. Oncology Working Party. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.

13. European Medicines Agency 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Online]. Oncology Working Party. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
14. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
15. Wörmann, B., Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F. & Lüftner, D. 2018. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018 [Online]. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie 2019. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 - August 2019, AWMF Registernummer: 032-045OL [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
17. Eli Lilly and Company 2019. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report Addendum for the Interim Overall Survival Analysis.
18. DeKoven, M., Bonthapally, V., Jiao, X., Ganguli, A., Pathak, P., Lee, W. C. & Ray, S. 2012. 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*, 1, 453-63.
19. Lobbezoo, D. J., van Kampen, R. J., Voogd, A. C., Dercksen, M. W., van den Berkmortel, F., Smilde, T. J., van de Wouw, A. J., Peters, F. P., van Riel, J. M., Peters, N. A., de Boer, M., Borm, G. F. & Tjan-Heijnen, V. C. 2013. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 141, 507-14.
20. Peart, O. 2017. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*, 88, 519M-39M.
21. van den Hurk, C. J., Eckel, R., van de Poll-Franse, L. V., Coebergh, J. W., Nortier, J. W., Holzels, D., Breed, W. P. & Engel, J. 2011. 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*, 128, 795-805.
22. Geiger, S., Cnossen, J. A., Horster, S., DiGioia, D., Heinemann, V. & Stemmler, H. J. 2011. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs*, 22, 933-9.

23. Xiong, Z., Deng, G., Huang, X., Li, X., Xie, X., Wang, J., Shuang, Z. & Wang, X. 2018. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*, 10, 287-95.
24. Howell, A., Robertson, J. F. & Vergote, I. 2003. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 82, 215-22.
25. Harb, W. A. 2015. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Manag Res*, 7, 37-46.
26. Chalasani, P. 2017. Optimizing Quality of Life in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Treatment Options and Considerations. *Oncology*, 93, 143-56.
27. Holleczeck, B., Arndt, V., Stegmaier, C. & Brenner, H. 2011. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol*, 35, 399-406.
28. AstraZeneca AB 2019. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. November
29. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017. 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. [Online]. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
30. Food and Drug Administration 2007. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [Online]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1 (Stand: 21. November 2011) [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
32. Forsythe, A., Chandiwana, D., Dolph, M., Tremblay, G. & Monaco, M. 2017. 254PMatching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib as first-line treatments for HR+, HER2– ABC. *Annals of Oncology*, 28, mdx365.017-mdx365.017.
33. Die forschenden Pharmaunternehmen 2017. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien.
34. European Medicines Agency 2012. 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 [Online]. Oncology Working Party. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.

35. European Medicines Agency 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [Online]. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
36. Brufsky, A. M. 2015. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*, 9, 137-47.
37. Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., Szczylik, C., Hutson, T. E., Michaelson, M. D., Gorbunova, V. A., Gore, M. E., Rusakov, I. G., Negrier, S., Ou, Y. C., Castellano, D., Lim, H. Y., Uemura, H., Tarazi, J., Cella, D., Chen, C., Rosbrook, B., Kim, S. & Motzer, R. J. 2011. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378, 1931-9.
38. Mehnert, A., Berg, P., Henrich, G. & Herschbach, P. 2009. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 18, 1273-80.
39. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. 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*, 3, 164-73.
40. Walker, M. S., Hasan, M., Yim, Y. M., Yu, E., Stepanski, E. J. & Schwartzberg, L. S. 2011. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 46.
41. Muller, V., Nabieva, N., Haberle, L., Taran, F. A., Hartkopf, A. D., Volz, B., Overkamp, F., Brandl, A. L., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Belleville, E., Fasching, P. A., Janni, W., Beckmann, M. W., Wimberger, P., Hielscher, C., Fehm, T. N., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Schneeweiss, A. & Wallwiener, M. 2018. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 154-60.
42. Barnes, A. J., Robert, N. & Bradley, C. J. 2014. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*, 23, 158-64.
43. Chavez-MacGregor, M., Mittendorf, E. A., Clarke, C. A., Lichtensztajn, D. Y., Hunt, K. K. & Giordano, S. H. 2017. Incorporating Tumor Characteristics to the American

- Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *The oncologist*, 22, 1292-300.
44. Brooks, N., Campone, M., Paddock, S., Shortenhaus, S., Grainger, D., Zummo, J., Thomas, S. & Li, R. 2017. Approving cancer treatments based on endpoints other than overall survival: an analysis of historical data using the PACE Continuous Innovation Indicators (CII). *Drugs Context*, 6, 212507.
 45. Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A. & Aggarwal, A. 2017. 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*, 359, j4530.
 46. Johnson, J. R., Ning, Y. M., Farrell, A., Justice, R., Keegan, P. & Pazdur, R. 2011. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst*, 103, 636-44.
 47. Johnson, J. R., Williams, G. & Pazdur, R. 2003. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*, 21, 1404-11.
 48. Sridhara, R., Johnson, J. R., Justice, R., Keegan, P., Chakravarty, A. & Pazdur, R. 2010. 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*, 102, 230-43.
 49. Schmitter, S., Holzerny, P., Brock, E., Günzel, C. & Ruckdäschel, S. 2016. HTA Agencies Perspective on Progression-free-survival (PFS) (HT7). *ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria*.
 50. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
 51. Litière, S., Isaac, G., De Vries, E., Bogaerts, J., Chen, A. P., Dancey, J., Ford, R., Gwyther, S. J., Hoekstra, O. S., Huang, E., Lin, N. U., Liu, Y., Mandrekar, S. J., Schwartz, L. H., Shankar, L., Therasse, P. & Seymour, L. 2017. 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*, 35, 2534-.
 52. National Comprehensive Cancer Network 2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2019 - Sep 6. [Online].
 53. Solomayer, E. F., Diel, I. J., Meyberg, G. C., Gollan, C. & Bastert, G. 2000. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 59, 271-8.

54. Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., Herrstedt, J. & Group, E. G. W. 2014. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 Suppl 3, iii124-37.
55. Forsythe, A., Chandiwana, D., Barth, J., Thabane, M., Baeck, J., Shor, A. & Tremblay, G. 2017. 262PPFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2– MBC. *Annals of Oncology*, 28, mdx365.025-mdx365.025.
56. Schell, N. & Wetzel, M. 2018. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie.
57. Grunfeld, E. A., Maher, E. J., Browne, S., Ward, P., Young, T., Vivat, B., Walker, G., Wilson, C., Potts, H. W., Westcombe, A. M., Richards, M. A. & Ramirez, A. J. 2006. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*, 24, 1090-8.
58. Smith, M. L., White, C. B., Railey, E. & Sledge, G. W., Jr. 2014. 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*, 145, 83-9.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012. Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können [Online]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemittelungen/2012-oder-frueher/brustkrebs-mit-metastasen-wie-frauen-auch-mit-einer-schweren-erkrankung-leben-koennen.2458.html>.
60. Adunlin, G., Cyrus, J. W. & Dranitsaris, G. 2015. 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*, 154, 591-608.
61. Beauchemin, C., Cooper, D., Lapierre, M. E., Yelle, L. & Lachaine, J. 2014. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther*, 7, 1101-10.
62. Burzykowski, T., Buyse, M., Piccart-Gebhart, M. J., Sledge, G., Carmichael, J., Luck, H. J., Mackey, J. R., Nabholz, J. M., Paridaens, R., Biganzoli, L., Jassem, J., Bontenbal, M., Bonnetterre, J., Chan, S., Basaran, G. A. & Therasse, P. 2008. 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*, 26, 1987-92.
63. Kundu, M. G. & Acharyya, S. 2017. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: Meta-analyses of published studies. *Contemporary clinical trials*, 53, 20-8.

64. Liu, L., Chen, F., Zhao, J. & Yu, H. 2016. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bulletin du cancer*, 103, 336-44.
65. Petrelli, F. & Barni, S. 2014. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 31, 776.
66. Kaklamani, V. G. 2016. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The oncologist*, 21, 922-30.
67. Oronsky, B., Carter, C. A., Reid, T. R., Scicinski, J., Oronsky, A., Lybeck, M., Caroën, S., Stirn, M., Oronsky, N. & Langecker, P. 2015. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. *Neoplasia*, 17, 716-22.
68. Di Leo, A., Bleiberg, H. & Buyse, M. 2003. 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*, 21, 2045-7.
69. Sargent, D. J. & Hayes, D. F. 2008. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol*, 26, 1922-3.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. 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 [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. 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.
72. Matulonis, U. A., Oza, A. M., Ho, T. W. & Ledermann, J. A. 2015. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*, 121, 1737-46.
73. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. 1993. 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*, 85, 365-76.
74. McLachlan, S. A., Devins, G. M. & Goodwin, P. J. 1998. 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*, 34, 510-7.
75. Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H. C., Hopwood, P., Cull, A. & Aaronson, N. K. 1996. 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*, 14, 2756-68.
76. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A. & Group, o. b. o. t. E. Q. o. L. 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Verfügbar unter: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
77. Montazeri, A. 2008. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*, 27, 32.
78. Bottomley, A., Aaronson, N. K., European Organisation for, R. & Treatment of, C. 2007. 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*, 25, 5082-6.
79. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. & Aaronson, N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 441-50.
80. Hjerstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13, 1249-54.
81. Hao, Y., Wolfram, V. & Cook, J. 2016. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, 8, 293-303.
82. Kanatas, A., Velikova, G., Roe, B., Horgan, K., Ghazali, N., Shaw, R. J. & Rogers, S. N. 2012. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori*, 98, 678-88.
83. Krohe, M., Hao, Y., Lamoureux, R. E., Galipeau, N., Globe, D., Foley, C., Mazar, I., Solomon, J. & Shields, A. L. 2016. Patient-Reported Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Review of Industry-Sponsored Clinical Trials. *Breast Cancer (Auckl)*, 10, 93-102.
84. Ghislain, I., Zikos, E., Coens, C., Quinten, C., Balta, V., Tryfonidis, K., Piccart, M., Zardavas, D., Nagele, E., Bjelic-Radisic, V., Cardoso, F., Sprangers, M. A. G., Velikova, G., Bottomley, A., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Quality of Life, G., Breast Cancer, G. & Headquarters, E. 2016. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*, 17, e294-e304.

85. Ong, W. L., Schouwenburg, M. G., van Bommel, A. C. M., Stowell, C., Allison, K. H., Benn, K. E., Browne, J. P., Cooter, R. D., Delaney, G. P., Duhoux, F. P., Ganz, P. A., Hancock, P., Jagsi, R., Knaul, F. M., Knip, A. M., Koppert, L. B., Kuerer, H. M., McLaughlin, S., Mureau, M. A. M., Partridge, A. H., Reid, D. P., Sheeran, L., Smith, T. J., Stoutjesdijk, M. J., Vrancken Peeters, M., Wengstrom, Y., Yip, C. H. & Saunders, C. 2017. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol*, 3, 677-85.
86. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2011. 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*, 29, 89-96.
87. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16, 139-44.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. 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.
89. Cleeland, C. S. 1991. Pain assessment in cancer. In: Osoba, D. (ed.) *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, FL: CRC Press.
90. Cleeland, C. S. 2009. The Brief Pain Inventory User Guide. https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI_userguide.pdf.
91. Radbruch, L., Loick, G., Kiencke, P., Lindena, G., Sabatowski, R., Grond, S., Lehmann, K. A. & Cleeland, C. S. 1999. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*, 18, 180-7.
92. Mathias, S. D., Crosby, R. D., Qian, Y., Jiang, Q., Dansey, R. & Chung, K. 2011. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *The journal of supportive oncology*, 9, 72-8.
93. World Health Organization 2018. WHO's cancer pain ladder for adults [Online]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
94. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. & Carbone, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5, 649-55.
95. Sorensen, J. B., Klee, M., Palshof, T. & Hansen, H. H. 1993. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *British journal of cancer*, 67, 773-5.

96. Jang, R. W., Caraiscos, V. B., Swami, N., Banerjee, S., Mak, E., Kaya, E., Rodin, G., Bryson, J., Ridley, J. Z., Le, L. W. & Zimmermann, C. 2014. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, 10, e335-41.
97. Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33, 337-43.
98. Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*, 2, 169-80.
99. de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., van Sandick, J. W., Hulscher, J. B., de Haes, J. C. & Sprangers, M. A. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 13, 311-20.
100. Kim, E. J., Ko, S. K. & Kang, H. Y. 2012. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res*, 21, 1193-203.
101. Zhou, X., Cella, D., Cameron, D., Amonkar, M. M., Segreti, A., Stein, S., Walker, M. & Geyer, C. E. 2009. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*, 117, 577-89.
102. Pickard, A. S., Neary, M. P. & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 70.
103. Montazeri, A. 2009. 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*, 7, 102.
104. International Conference on Harmonisation 1996. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) [Online]. Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.
105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf.
107. Costelloe, C. M., Chuang, H. H., Madewell, J. E. & Ueno, N. T. 2010. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*, 1, 80-92.

108. European Medicines Agency 1994. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Step 5: Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics [Online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf.
109. Statistisches Bundesamt 2011. Ältere Menschen in Deutschland und der EU [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst and/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?__blob=publicationFile.
110. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. & Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136, E359-86.
111. Kurozumi, S., Matsumoto, H., Hayashi, Y., Tozuka, K., Inoue, K., Horiguchi, J., Takeyoshi, I., Oyama, T. & Kurosumi, M. 2017. 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*, 17, 354.
112. Osborne, C. K., Schiff, R., Arpino, G., Lee, A. S. & Hilsenbeck, V. G. 2005. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *Breast*, 14, 458-65.
113. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N. & Llombart-Cussac, A. 2017. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 35, 2875-84.
114. Kaufman, P. A., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Grischke, E. M., Andre, V., Stoffregen, C., Shekarriz, S., Price, G. L., Carter, G. C. & Sledge, G. W., Jr. 2019. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *The oncologist*.
115. ClinicalTrials.gov 2018. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107703?term=NCT02107703&rank=1>.
116. EU-CTR 2018. 2013-004728-13 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004728-13/IT>.

117. ICTRP 2017. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703>.
118. ICTRP 2014. A Study of Abemaciclib Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (EUCTR2013-004728-13-FI). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13.
119. Kurosky, S. K., Mitra, D., Zanotti, G. & Kaye, J. A. 2018. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clinical breast cancer*, 18, e529-e38.
120. Hartkopf, A. D., Huober, J., Volz, B., Nabieva, N., Taran, F. A., Schwitulla, J., Overkamp, F., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Haberle, L., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Wallwiener, M., Muller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Wimberger, P., Hielscher, C., Geberth, M., Fersis, N., Abenhardt, W., Kurbacher, C., Wuerstlein, R., Thomssen, C., Untch, M., Fasching, P. A., Janni, W., Fehm, T. N., Wallwiener, D., Brucker, S. Y. & Schneeweiss, A. 2018. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 42-51.
121. Cardoso, F., Bischoff, J., Brain, E., Zotano, A. G., Luck, H. J., Tjan-Heijnen, V. C., Tanner, M. & Aapro, M. 2013. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*, 39, 457-65.
122. Mauri, D., Pavlidis, N., Polyzos, N. P. & Ioannidis, J. P. 2006. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 98, 1285-91.
123. European Medicines Agency 2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/CHMP/398319/2017. Summary of opinion (post authorisation). Faslodex. 22 June. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000540/WC500229904.pdf.
124. Ellis, M. J., Llombart-Cussac, A., Felzl, D., Dewar, J. A., Jasiowka, M., Hewson, N., Rukazenkov, Y. & Robertson, J. F. 2015. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*, 33, 3781-7.
125. Lee, C. I., Goodwin, A. & Wilcken, N. 2017. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
126. Sammons, S. L., Topping, D. L. & Blackwell, K. L. 2017. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets*, 17, 637-49.

127. Pfizer Europe MA EEIG 2019. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Hartkapseln. November
128. Novartis Europharm Limited 2019. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. September
129. Giesinger, J. M., Wintner, L. M., Zabernigg, A., Gamper, E. M., Oberguggenberger, A. S., Sztankay, M. J., Kemmler, G. & Holzner, B. 2014. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC cancer*, 14, 758.
130. Prigerson, H. G., Bao, Y., Shah, M. A., Paulk, M. E., LeBlanc, T. W., Schneider, B. J., Garrido, M. M., Reid, M. C., Berlin, D. A., Adelson, K. B., Neugut, A. I. & Maciejewski, P. K. 2015. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*, 1, 778-84.
131. onkovis GmbH 2014. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai.
132. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November
133. Teva GmbH 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai
134. Lindberg, P., Koller, M., Steinger, B., Lorenz, W., Wyatt, J. C., Inwald, E. C. & Klinkhammer-Schalke, M. 2015. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC cancer*, 15, 554.
135. Gupta, S., Zhang, J. & Jerusalem, G. 2014. 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*, 14, 929-40.
136. Robert Koch-Institut 2017. Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50. [Online]. 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.
137. Higgins, J. P. & Green, S. 2008. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
138. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	22.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format [137]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Abemaciclib[Supplementary Concept] OR Abemaciclib[tiab]	226
#2	LY2835219[tiab] OR LY-2835219[tiab] or LY2835219[tiab] OR Verzenios[tiab]	29
#3	#1 OR #2	232
#4	Breast Neoplasms[Mesh] OR Carcinoma, Ductal, Breast[Mesh]	285417
#5	((breast* or mamma*) AND (cancer* OR carcino* OR adenocarcino* OR malignan* OR tumo* OR neoplas*))	493293
#6	(breast* or mamma*) AND (Neoplasms[Mesh] OR Carcinoma[Mesh] OR Adenocarcinoma[Mesh])	375184
#7	#4 OR #5 OR #6	496780
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1169856
#9	#3 AND #7	182
#10	#8 AND #9	49

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	abemaciclib:ti,ab,kw or Verzenios:ti,ab,kw	98
#2	LY2835219:ti,ab,kw or LY-2835219:ti,ab,kw or LY2835219:ti,ab,kw	28
#3	#1 OR #2	100
#4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12044
#5	MeSH descriptor: [Carcinoma, Ductal] explode all trees	457
#6	#4 OR #5	12134
#7	((breast* or mamma*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or malignan* or tumo* or neoplas*)):ti,ab,kw	37641
#8	(breast* or mamma*):ti,ab,kw	50784
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	72725
#10	MeSH descriptor: [Carcinomas] explode all trees	12569
#11	#9 OR #10	72725
#12	#8 AND #11	13058
#13	#6 OR #7 OR #12	37749
#14	#3 AND #13	74

All results	0
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	74
Methods Studies	0
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	22.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre [138]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	abemaciclib:ti,ab,kw or Verzenios:ti,ab,kw	477
#2	LY2835219:ti,ab,kw or LY-2835219:ti,ab,kw or LY2835219:ti,ab,kw	0
#3	1 OR 2	477
#4	metastatic breast cancer/exp or breast carcinoma/exp or breast tumor/exp or breast cancer/exp or breast adenocarcinoma/exp	20906
#5	((breast* or mamma*) and (cancer* or car?ino* or adenocar?ino* or malignan* or tumo*r* or neoplas*)):ti,ab,kw	645027
#6	(breast* or mamma*):ti,ab,kw and (neoplasm/exp or carcinoma/exp or adenocarcinoma/exp)	523675
#7	4 OR 5 OR 6	671691
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1747519
#9	3 AND 7 AND 8	118

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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.01.2020
Suchstrategie	Breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition or disease] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR Verzenios [Other terms]
Treffer	36

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.01.2020
Suchstrategie	(breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR Verzenios)
Treffer	11

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	23.01.2020
Suchstrategie	breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma[Condition] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR Verzenios [Intervention] AND All [Recruitment Status]
Treffer	98 für 48 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.01.2020
Suchstrategie	Abemaciclib [Textfelder] ODER Abemaciclib [Active substance] ODER LY2835219 [Textfelder] ODER LY2835219 [Active substance] ODER LY-2835219 [Textfelder] ODER LY-2835219 [Active substance] ODER Verzenios [Textfelder] ODER Verzenios [Active substance]
Treffer	8

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 Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-9
clinicaltrials.gov	36	35	1
EU-CTR	11	9	2
ICTRP	48	47	1
PharmNet.Bund	8	8	0
Summe	$\Sigma=103$	$\Sigma=99$	$\Sigma=4$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225	Andere Intervention
(2)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133	Keine RCT
(3)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490	Keine RCT
(4)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621	Andere Intervention
(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. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(6)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946	Anderer Patientenpopulation
(7)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231	Anderer Patientenpopulation
(8)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004	Anderer Vergleichstherapie
(9)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566	Anderer Publikationstyp
(10)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Keine RCT
(11)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795	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. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334	Anderer Intervention
(13)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725	Keine RCT
(14)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530	Anderer 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. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(16)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439	Andere Patientenpopulation
(17)	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	Andere Vergleichstherapie
(19)	NCT03913234	Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913234	Keine RCT
(20)	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158362	Anderer Publikationstyp
(21)	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer KENDO ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328	Anderer Publikationstyp
(22)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088032	Keine RCT
(23)	NCT04075604	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075604	Andere Intervention
(24)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563	Andere Intervention
(25)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188548	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(26)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04031885	Anderer Publikationstyp
(27)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988114	Keine RCT
(28)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703466	Andere Intervention
(29)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763604	Keine RCT
(30)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer - Dose-Finding Study ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939897	Anderer Publikationstyp
(31)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846583	Keine RCT
(32)	NCT04030728	Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030728	Keine RCT
(33)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer Therapy ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979508	Andere Patientenpopulation
(34)	NCT03697577	Pilot Study Assessing the Effect of Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors on Body Composition in Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697577	Keine RCT
(35)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7) ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227327	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(36)	2013-005548-27	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27	Keine RCT
(37)	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women EU-CTR. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18	Andere Intervention
(38)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28	Keine RCT
(39)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75	Andere Patientenpopulation
(40)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24	Andere Patientenpopulation
(41)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(42)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18	Andere Vergleichstherapie
(43)	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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26	Andere Patientenpopulation
(44)	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer EU-CTR. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001853-28	Andere Intervention
(45)	2019-001334-34	Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer >= 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole EU-CTR. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34	Andere Intervention
ICTRP			
(46)	CTRI/2017/01/007695	Clinical Study of Abemaciclib in Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695	Anderer Publikationstyp
(47)	CTRI/2017/10/010017	Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(48)	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829	Andere Patientenpopulation
(49)	EUCTR2015-003400-24	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES	Andere Patientenpopulation
(50)	EUCTR2015-005156-94	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Keine RCT
(51)	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE	Andere Patientenpopulation
(52)	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614	Dublette zu NCT02107703
(53)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225	Andere Intervention
(54)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133	Keine RCT
(55)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(56)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621	Andere Patientenpopulation
(57)	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020	Keine RCT
(58)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946	Andere Patientenpopulation
(59)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231	Andere Patientenpopulation
(60)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004	Andere Vergleichstherapie
(61)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566	Anderer Publikationstyp
(62)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Keine RCT
(63)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795	Keine RCT
(64)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725	Keine RCT
(66)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530	Andere Patientenpopulation
(67)	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174	Keine RCT
(68)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439	Andere Patientenpopulation
(69)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188548	Andere Intervention
(70)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088032	Keine RCT
(71)	NCT04075604	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075604	Andere Intervention
(72)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter:	Anderer Publikationstyp
(73)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988114	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(74)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979508	Andere Patientenpopulation
(75)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer - Dose-Finding Study ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939897	Anderer Publikationstyp
(76)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583	Keine RCT
(77)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763604	Keine RCT
(78)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703466	Andere Intervention
(79)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425838	Andere Vergleichstherapie
(80)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	Andere Intervention
(81)	JPRN-jRCTs031190154	Phase II study of Trimebutine maleate and probiotics for Abemaciclib-induced diarrhea in patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190154	Andere Intervention
(82)	JPRN-JapicCTI-194782	Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer(WJOG11418B Investigator-Initiated Clinical Trial) ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194782	Andere Intervention
(83)	JPRN-JapicCTI-173668	I3Y-MC-JPCF ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173668	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(84)	JPRN-JapicCTI-173611	Phase I study of xentuzumab and abemaciclib ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173611	Andere Intervention
(85)	JPRN-JapicCTI-142749	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142749	Andere Intervention
(86)	EUCTR2019-001334-34-BE	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-BE	Andere Intervention
(87)	EUCTR2018-001853-28-ES	A Study Investigating the Impact of Food on Tolerability of Abemaciclib for Patients with Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001853-28-ES	Andere Intervention
(88)	EUCTR2016-004362-26-DK	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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DK	Andere Patientenpopulation
(89)	EUCTR2016-000288-18-AT	A Study of Abemaciclib Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000288-18-AT	Andere Vergleichstherapie
(90)	EUCTR2014-001502-18-SE	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus LY2835219 or Placebo in Postmenopausal Women With Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001502-18-SE	Andere Intervention
(91)	DRKS00011457	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer ICTRP. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011457	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(92)	2012-003614-14	Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. PharmNet.Bund. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(93)	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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(94)	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting. PharmNet.Bund. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Intervention
(95)	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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(96)	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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(97)	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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(98)	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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Andere Patientenpopulation
(99)	2016-004276-21	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone with or without Abemaciclib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	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 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III- Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung vom 12.01.2015:</u> Die ursprüngliche Startdosis betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment vom 12. Januar 2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der MONARCH-2 sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits (121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden.</p> <p><u>Änderung vom 30.03.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Aufnahme von endokrin-naiven Patienten Aktualisierung der Fallzahl von endokrin vorbehandelten Patienten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung möglichst mit Biopsie zur Bewertung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um das Kriterium einer Hormonrezeptor-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (ER und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie). • Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf der Brustkrebs keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein. <p>2. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit Heilungsabsicht. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert während (neo-)adjuvanter Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten. • Rezidiert innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten. <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie und anschließend rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. • De novo metastasierte Erkrankung und dann rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben. <p>3. Postmenopausaler Status durch operative/natürliche Menopause oder Ovarialsuppression (begonnen mindestens 28 Tage vor Tag 1 von Zyklus 1) mittels eines Gonadotropin-releasing Hormon Agonisten wie Goserelin. Postmenopausaler Status ist definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige bilaterale Oophorektomie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 60 Jahre • Alter < 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. <ol style="list-style-type: none"> 4. Negativer Serum-Schwangerschaftstest zu Baseline (innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung) und Zustimmung, medizinisch anerkannte Empfängnisverhütung während der Studie und weiterer 12 Wochen nach der letzten Abemaciclib-Dosis, wenn der postmenopausale Status durch einen GnRH-Antagonist herbeigeführt wurde. 5. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v.1.1: <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung • Nicht messbare Erkrankung, die nur die Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente. 6. ECOG-PS ≤ 1. 7. Angemessene Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • hämatologisch: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ und Hämoglobin ≥ 8 g/dL • hepatisch: Bilirubin $\leq 1,5 \times ULN$, ALT und AST $\leq 3 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$ bei Lebermetastasen) • renal: Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times ULN$ 8. Beendigung der vorhergehenden Tumortherapie (inkl. Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) mindestens 21 Tage für myelosuppressive Agenzien, mindestens 14 Tagen für nicht-myelosuppressive Agenzien vor der ersten Abemaciclib-Dosis; akute Wirkungen der vorhergehenden Therapie sind abgeklungen (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie). 9. Weiblich und ≥ 18 Jahre. 10. Fähigkeit Kapseln zu schlucken. 11. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten. 12. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gleichzeitige Anwendung eines experimentellen Wirkstoffs im Rahmen einer klinischen Studie oder Teilnahme an jeglicher anderen Art medizinischer Forschung, die aus wissenschaftlicher oder klinischer Sicht als nicht mit dieser Studie vereinbar gesehen wird. Nimmt die Patientin aktuell an einer Studie zu einem Medizinprodukt teil, muss die Zustimmung des Prüfarztes und des für klinische Forschung zuständigen Arztes bei Lilly eingeholt werden. 2. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist gekennzeichnet nicht nur durch das bloße Vorhandensein von viszeralen Metastasen, sondern beinhaltet auch schwere Organ-Dysfunktion, festgestellt anhand von Symptomen und Anzeichen, Laboruntersuchungen und raschen Progress der Erkrankung. 3. Behandlung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel in den vergangenen 14 (nicht myelosuppressiv) bzw. 21 (myelosuppressiv) Tagen. 4. Impfung gegen Gelbfieber innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 5. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung damit die postoperative Heilung der Operationswunde stattfinden kann. 6. Eine der folgenden Krankheiten oder Symptome in den vergangenen 12 Monaten: kardiovaskulär bedingte Synkope, Kammertachykardie, Kammerflimmern, plötzlicher Herzstillstand. 7. Vorbestehende, schwerwiegende Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme verbietet 8. Inflammatorisches Mammakarzinom oder andere maligne Erkrankung in der Anamnese (Ausnahme: weißer Hautkrebs oder CIS der Zervix uteri), der nicht seit mindestens drei Jahren ohne Behandlung in Remission ist. 9. Autologe oder allogene Stammzelltransplantation. 10. aktive bakterielle Infektion, Pilzinfektion oder erkennbare Virusinfektion. 11. Schwangerschaft oder Stillzeit. 12. Klinischer Nachweis oder Vorgeschichte von systemischen Metastasen des Zentralnervensystems. 13. Frühere (neo-) adjuvante endokrine Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit einem krankheitsfreien Intervall ≤12 Monate nach Beendigung der Behandlung.</p> <p>14. Vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, Everolimus oder einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor.</p> <p>15. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den RANK-L richten (z. B. Denosumab) <7 Tage vor Randomisierung.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 19 Ländern an 145 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 150 mg (vor dem Amendment vom 12.01.2015: 200 mg, siehe Item 3b „relevante Änderungen“)</p> <p>Abemaciclib alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.</p> <p>Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.</p>
6	Zielkriterien	
6a	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></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven oder HER2-negativen Brustkrebs.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtüberlebensrate nach 1, 2, und 3 Jahren • Objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen) • Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung ≥ 6 Monate); • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D) • Pharmakokinetik von Abemaciclib, dessen Metaboliten und Fulvestrant <p><u>Exploratives Zielkriterium:</u> Untersuchung der Veränderung der Tumorgröße</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das anfängliche Protokoll sah eine Fallzahl von 450 Patientinnen vor. Da die Dosis von 200 mg Q12H auf 150 mg Q12H reduziert wurde, wurde eine zusätzliche Sicherheitsanalyse unter den Patientinnen durchgeführt, die von Beginn an die Behandlung mit 150 mg Q12H erhielten. Da zum Zeitpunkt der Änderung bereits 180 Patientinnen an der Studie mit einer anfänglichen Dosis von 200 mg Q12H teilnahmen und die Aufnahme zur Studie so lange möglich war, bis 450 Patientinnen mit einer Dosis von 150 mg Q12H in der Studie waren, ergab sich eine Fallzahl von 450+180=630 Patientinnen.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überleben aufzunehmen. Es waren eine Interimanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant. Die Interimanalyse war durchzuführen, wenn ungefähr 265 (70% der geplanten 378) Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren. Die Durchführung der finalen Analyse war nach 378 Ereignissen objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache geplant. Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-Rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0.703 führt die Stichprobengröße von 378 zu einer statistischen Power von mehr als 90%, um die Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber dem Behandlungsarm Placebo+Fulvestrant zu zeigen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	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 aufgenommen wurde durchgeführt. Die Sicherheits-Interimanalysen wurden durchgeführt um das Sicherheitsprofil der Kombination Abemaciclib mit Fulvestrant zu bewerten.</p> <p><u>Wirksamkeits-Interimsanalysen</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Eine Interimsanalyse nach 265 Ereignissen (Progression bzw. Tod) geplant.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> drei Interimanalysen und eine finale Analyse waren geplant.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Interimanalyse: Soll zum Zeitpunkt der Interimanalyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. • 2. Interimanalyse: Sofern das Gesamtüberleben zur ersten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die zweite Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens (378 Ereignisse Progression bzw. Tod) erfolgen. • 3. Interimanalyse: Sofern Gesamtüberleben zur zweiten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die dritte Interimanalyse bei 331 Todesfällen erfolgen. • Finale Analyse: Sofern Gesamtüberleben zur dritten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die finale Analyse bei 441 Todesfällen erfolgen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Stratifizierte Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) • Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Prüfarzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyse Set. In diesem sind alle Patienten enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patienten werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt. Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder nicht-steroidale Aromatasehemmer erhalten haben. Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patienten, die ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben. Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • Startdosis (200 mg vs. 150 mg) • Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika, Asien, Europa)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere) Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Abemaciclib+Fulvestrant:</u> a) 446 b) 441 c) 446 <u>Placebo+Fulvestrant:</u> a) 223 b) 223 c) 223
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 14.02.2017 (Datenschnitt für die Primäranalyse) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie protokollgemäß beendet
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CIS: Carcinoma in situ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; Q12H: Alle 12 Stunden; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT-Analyse-Set: Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set; ULN: Upper Limit of Normal		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

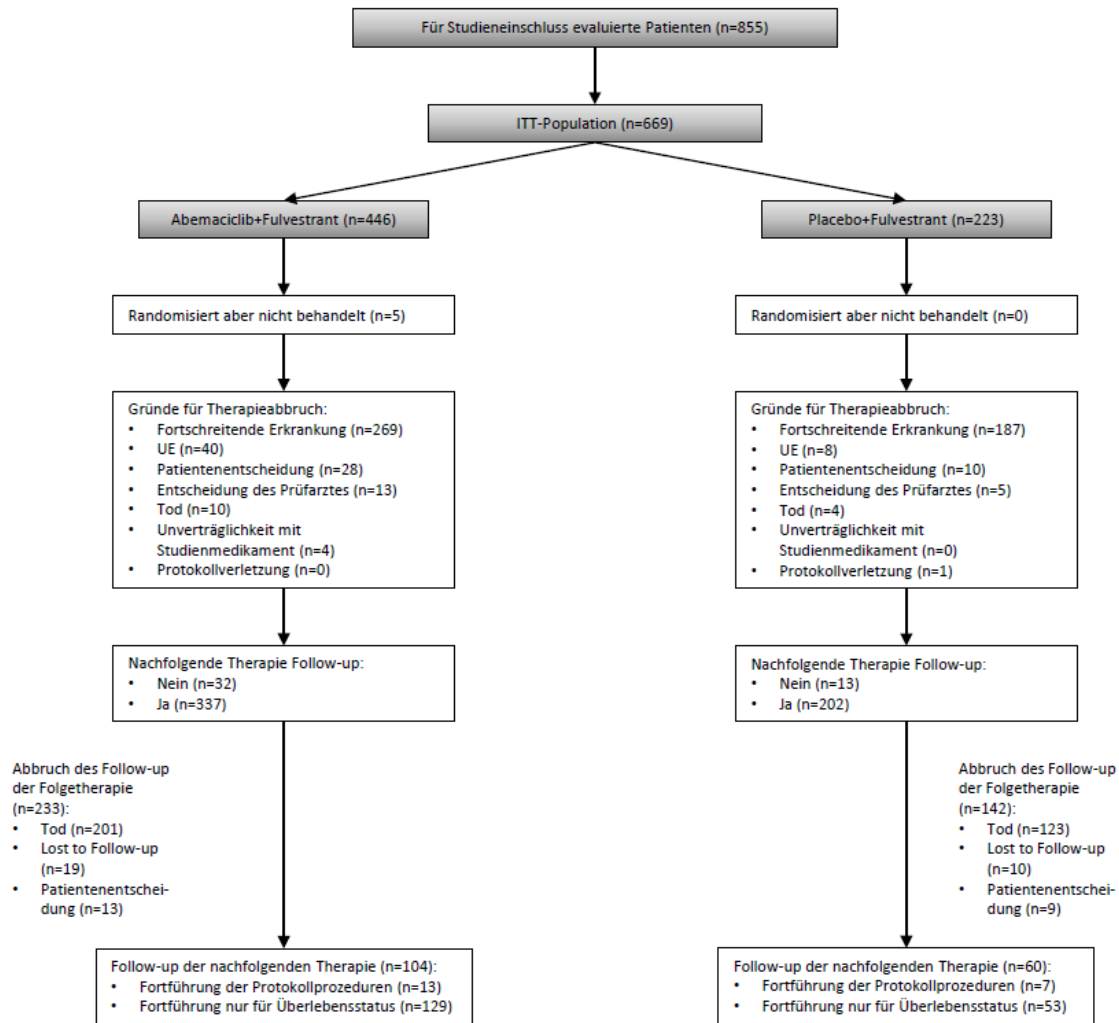


Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2

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 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2

Studie: MONARCH-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **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 ≥ 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

Anhang 4-G1: Symptomatik – RCT

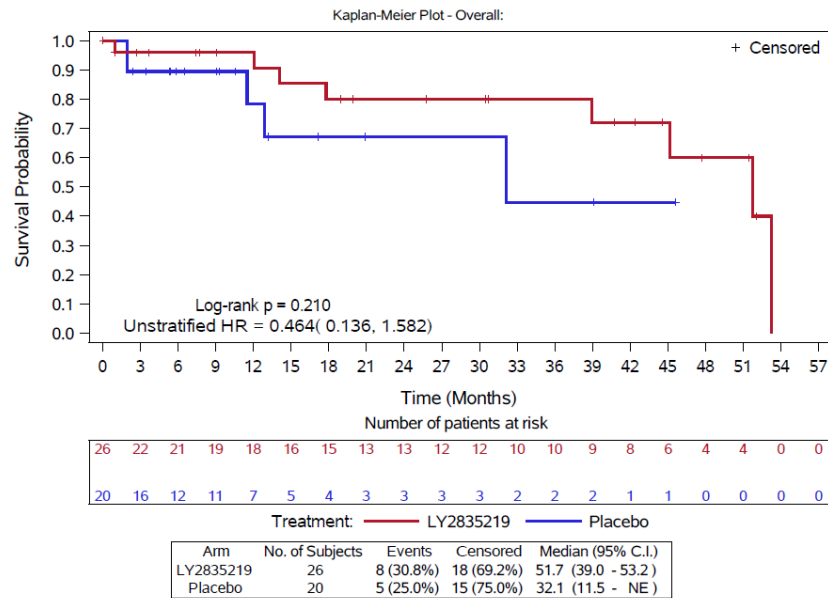


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

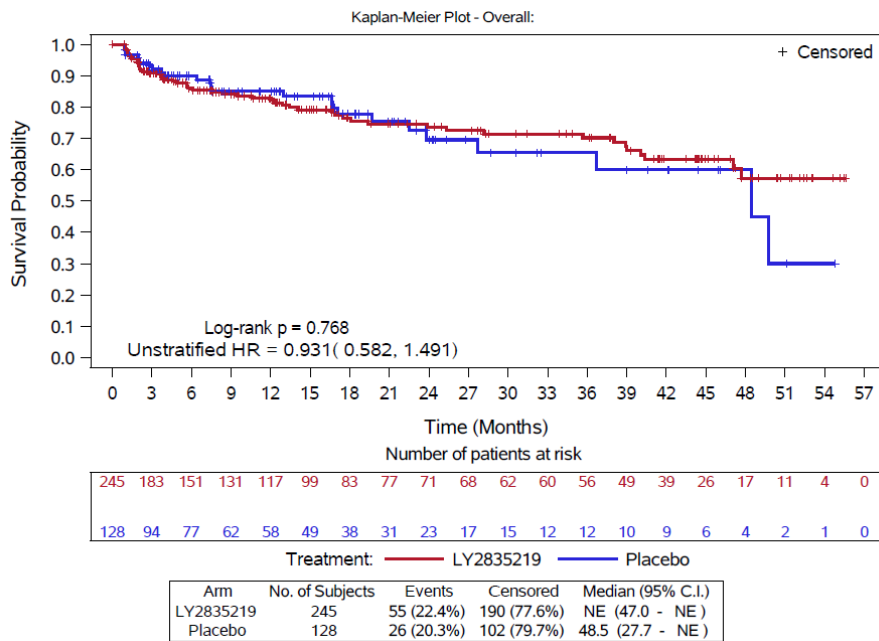


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

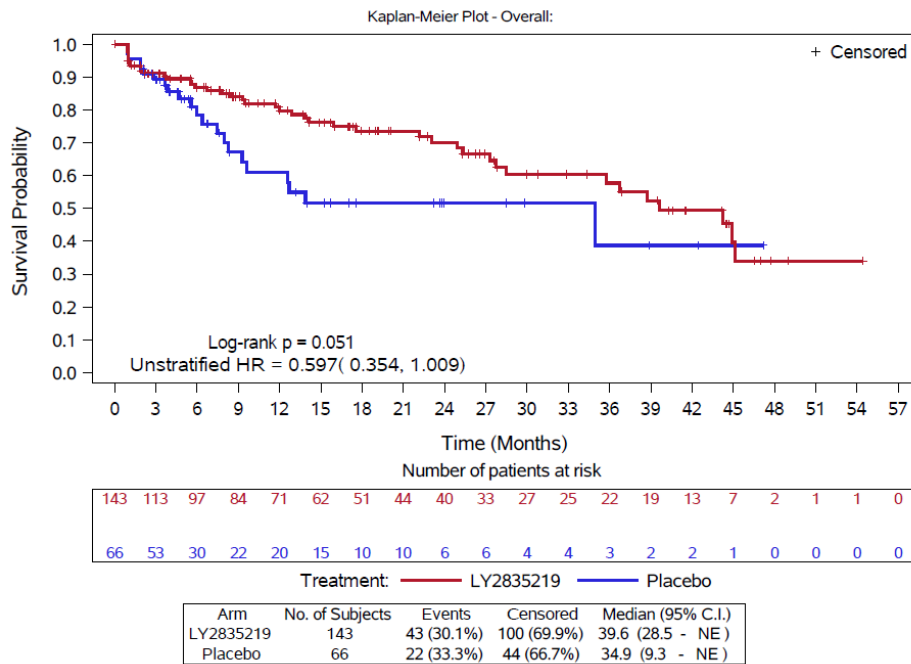


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

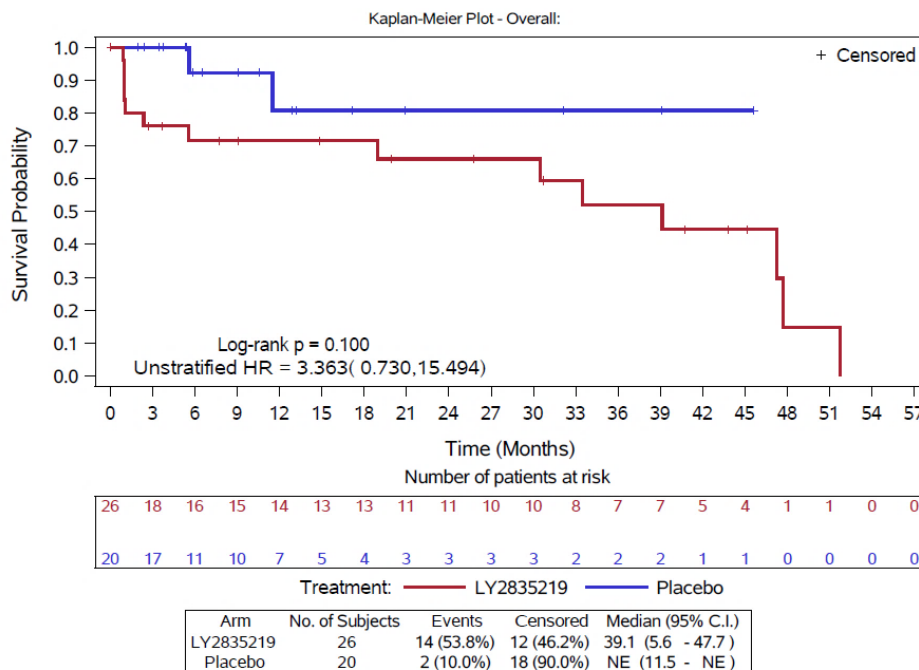


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

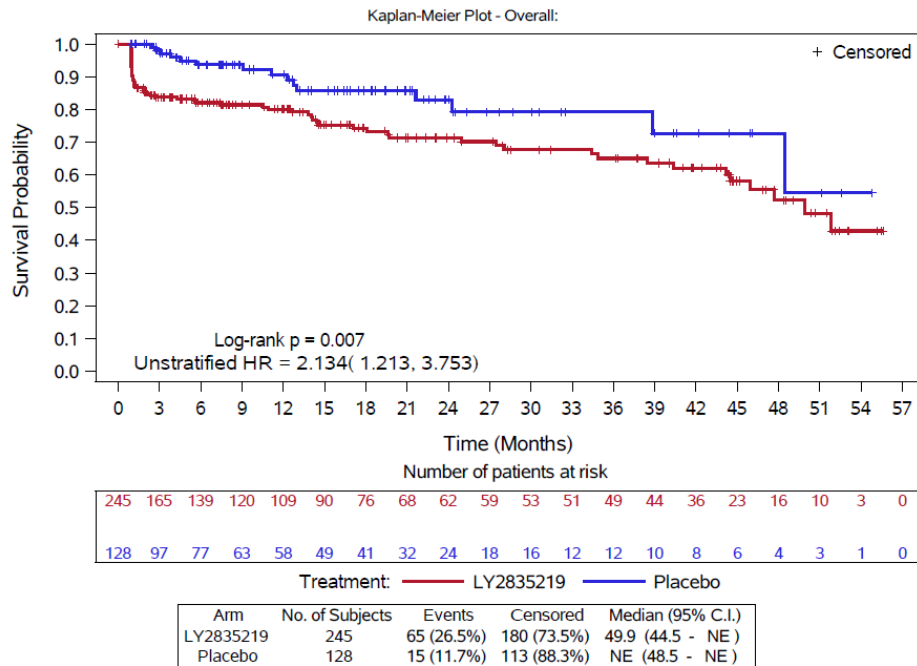


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

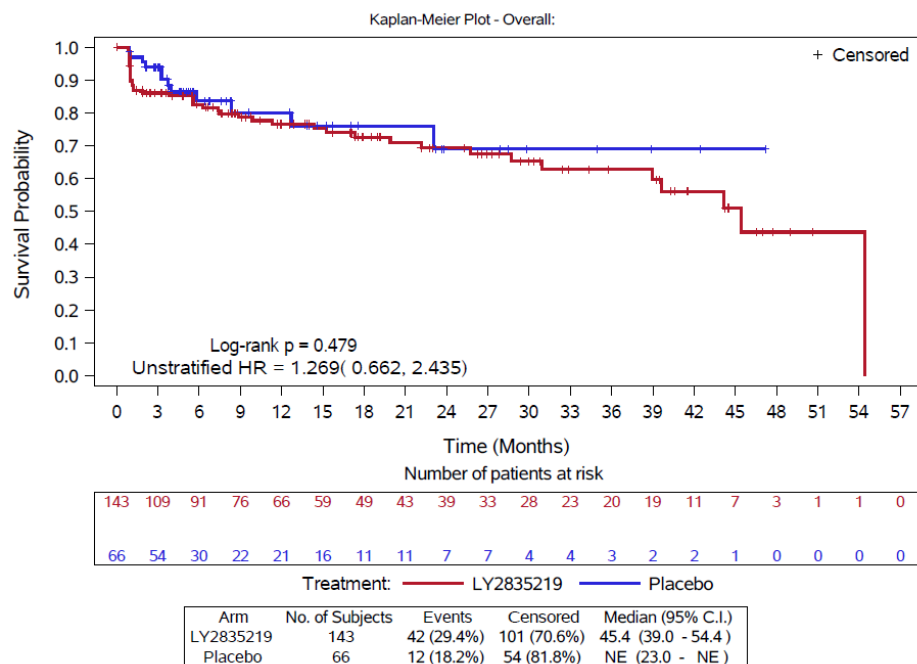


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

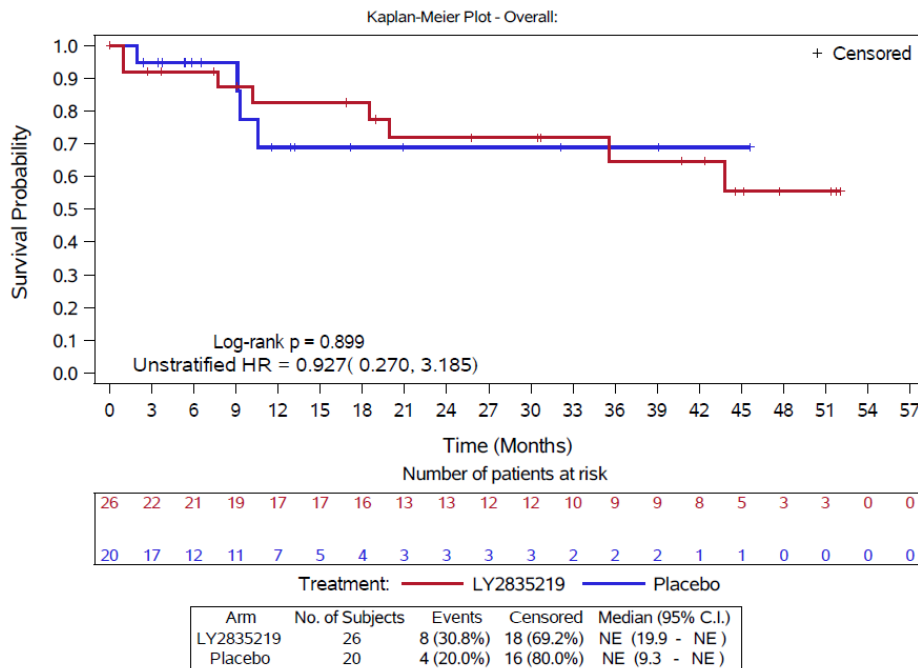


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

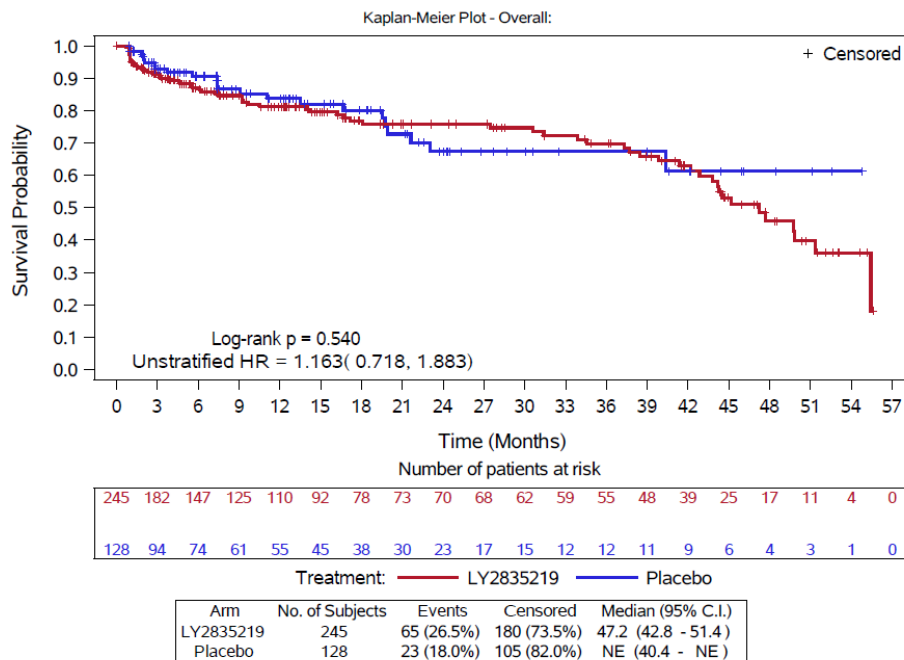


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

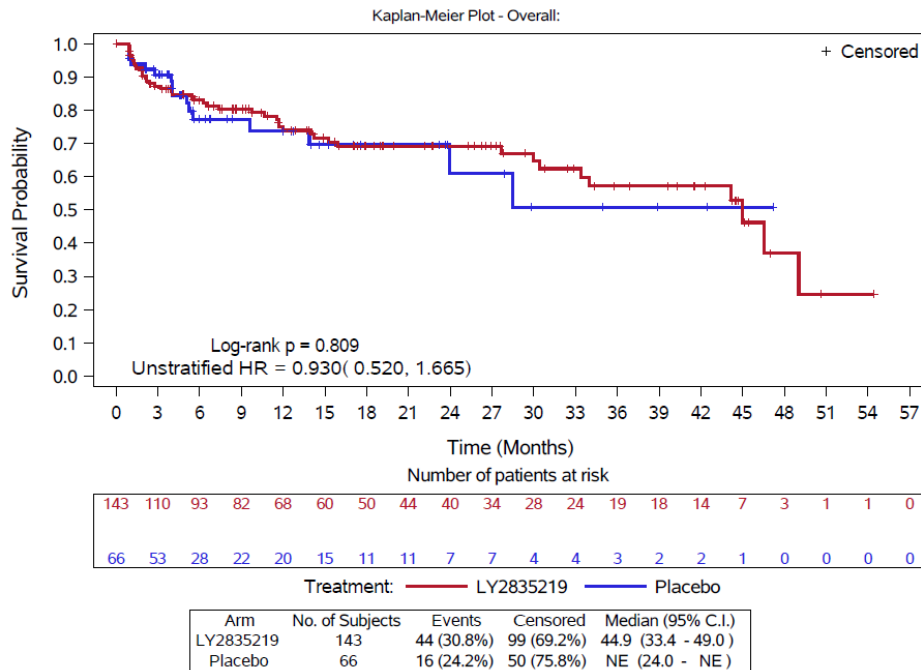


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

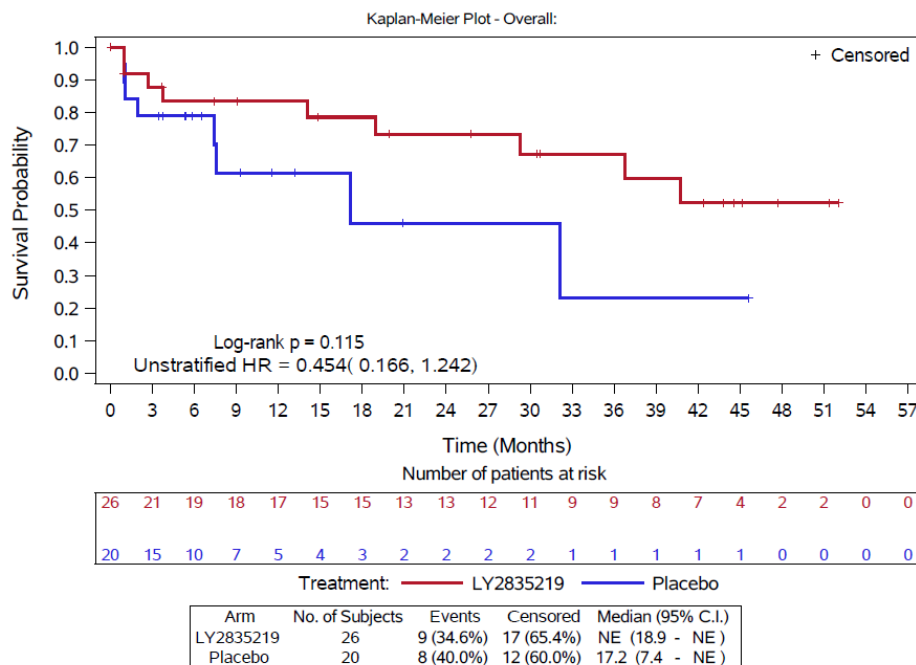


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

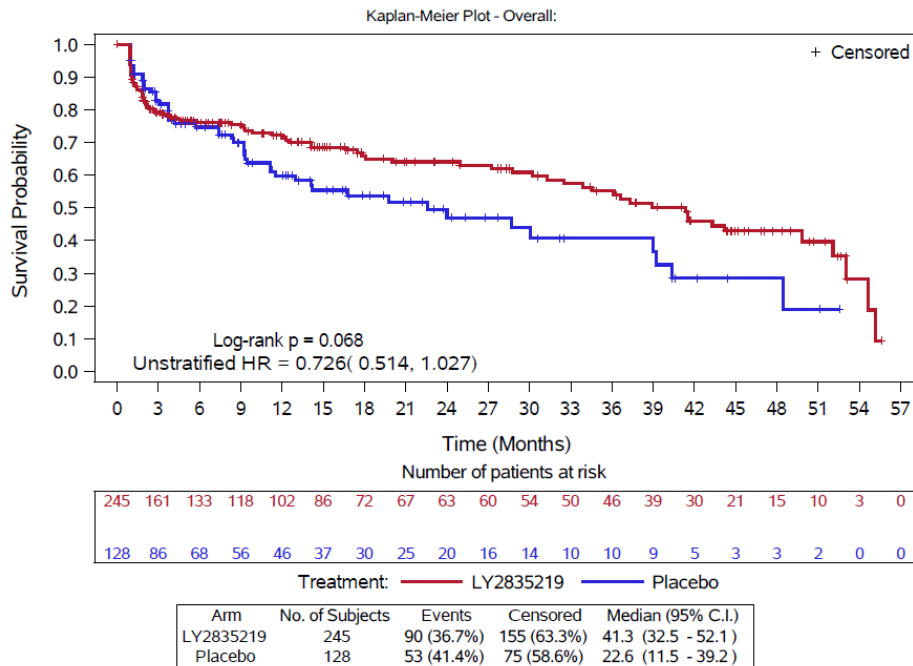


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

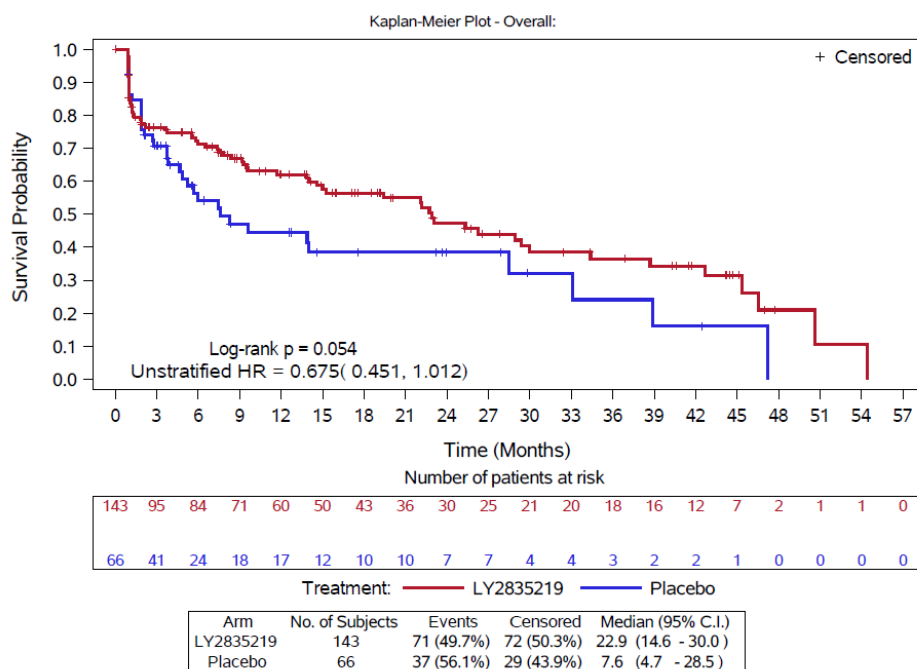


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

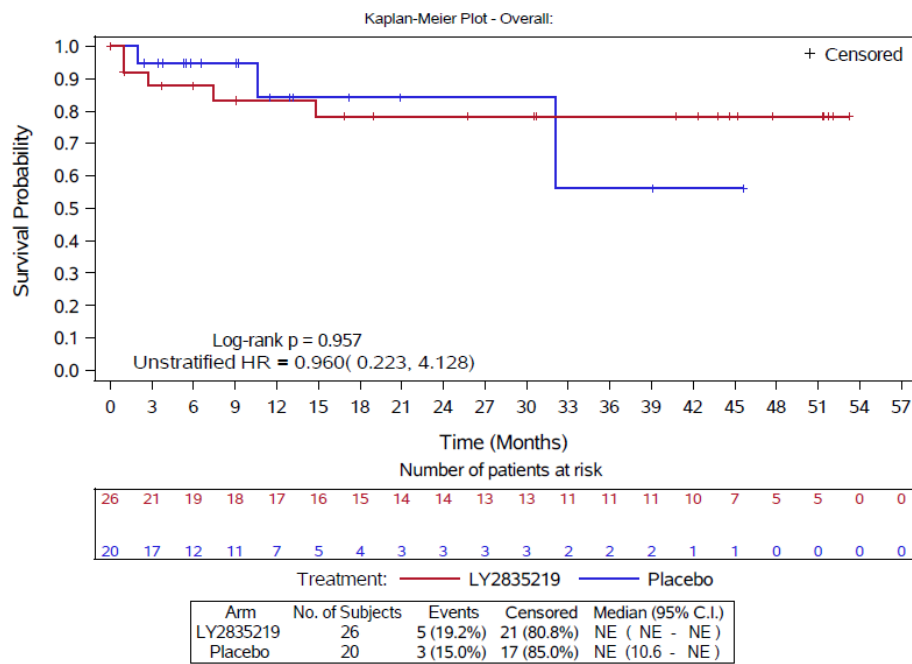


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

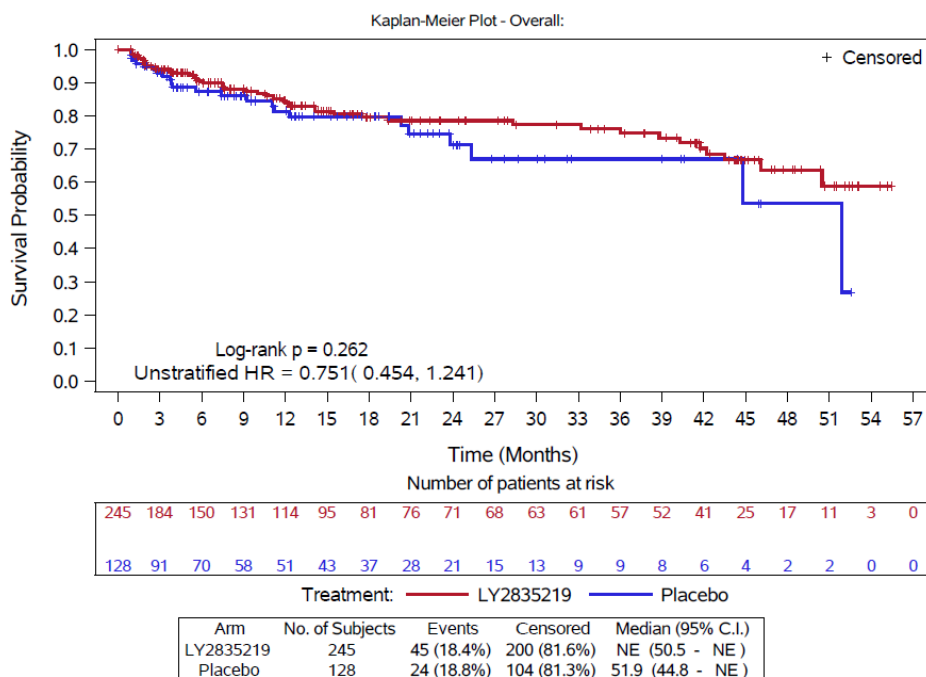


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

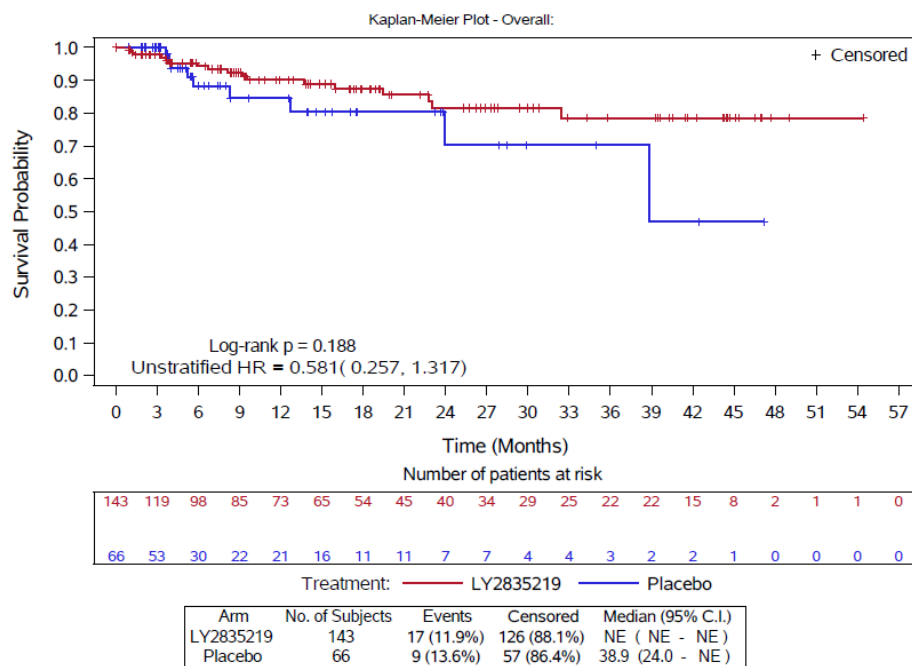


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

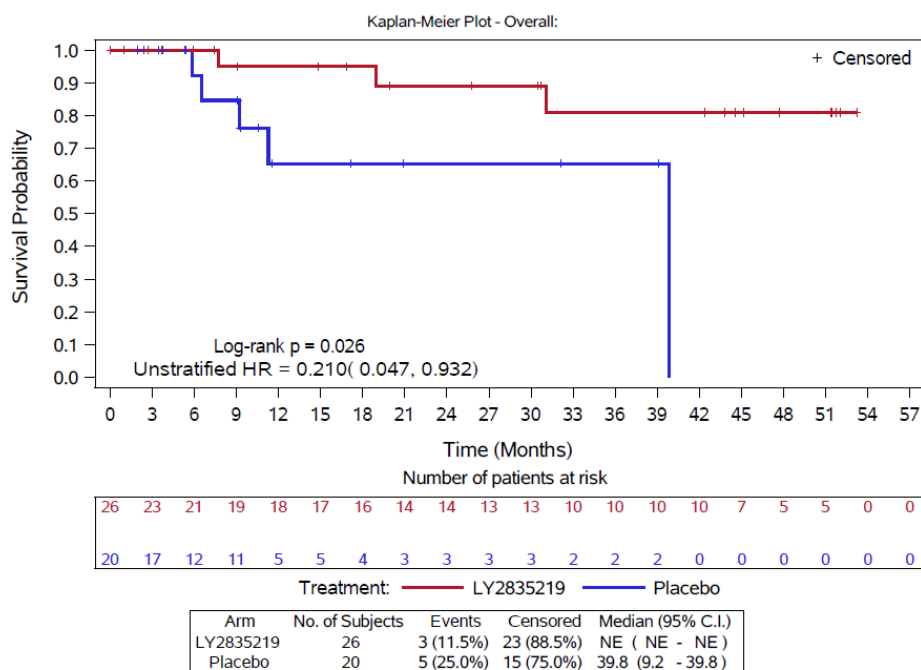


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

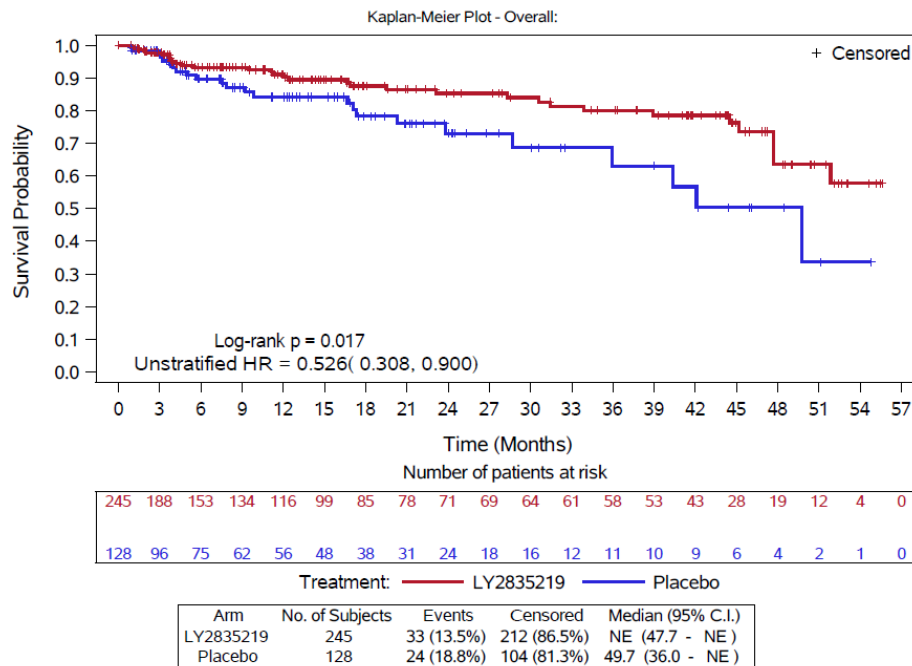


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

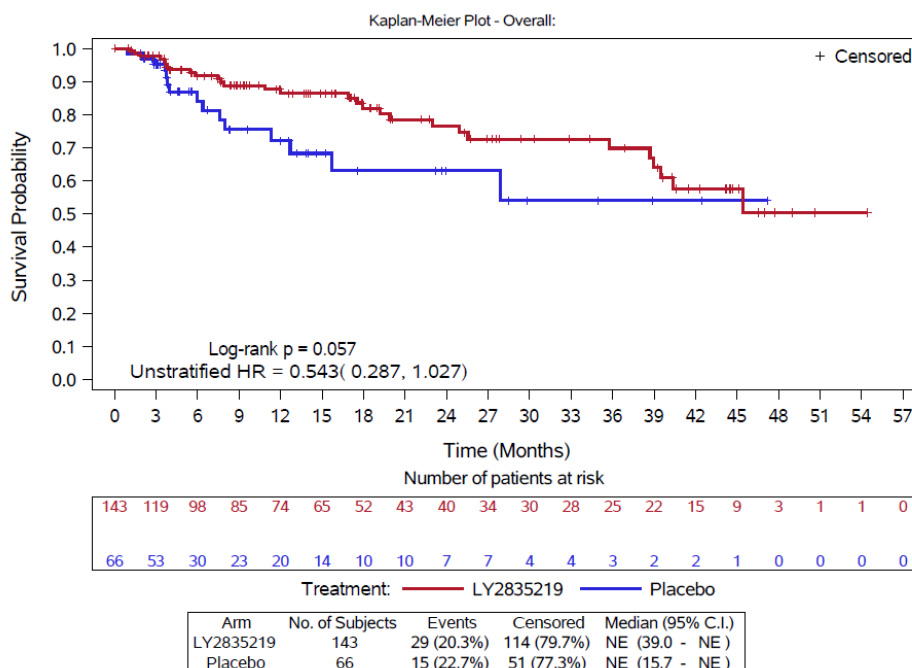


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

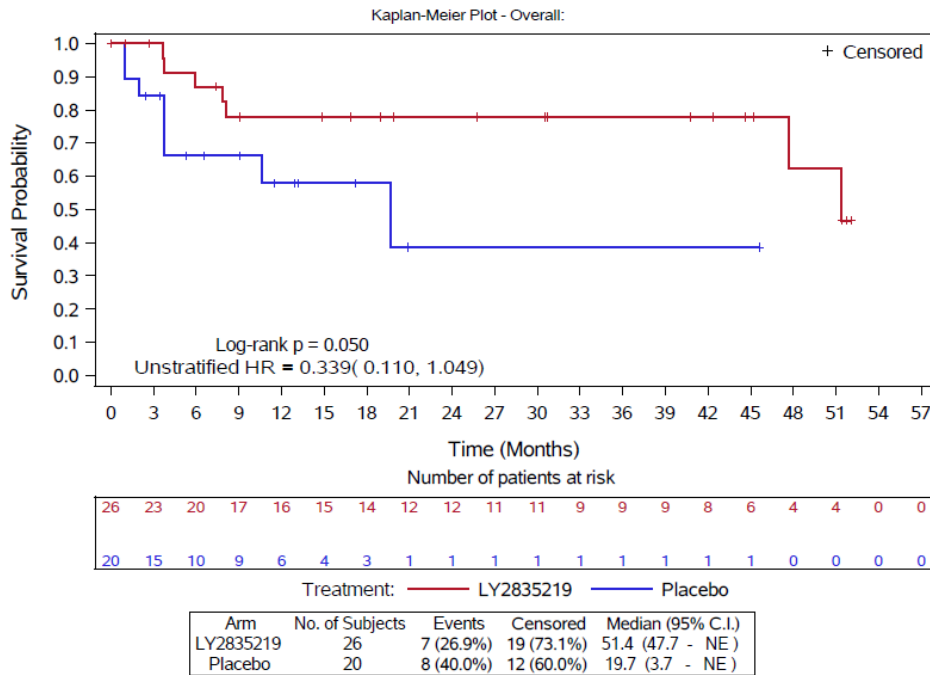


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

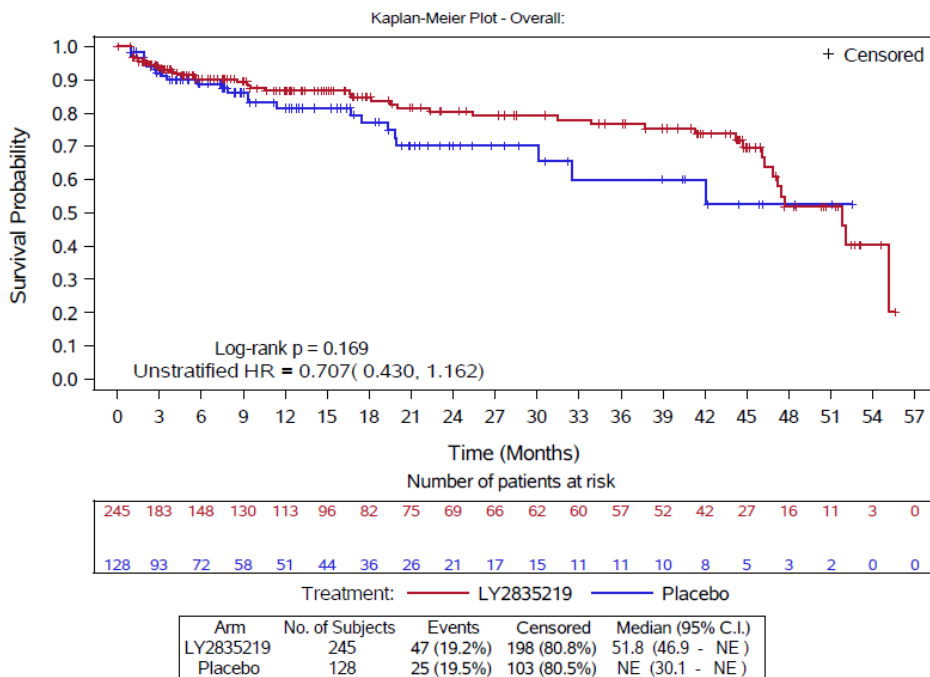


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

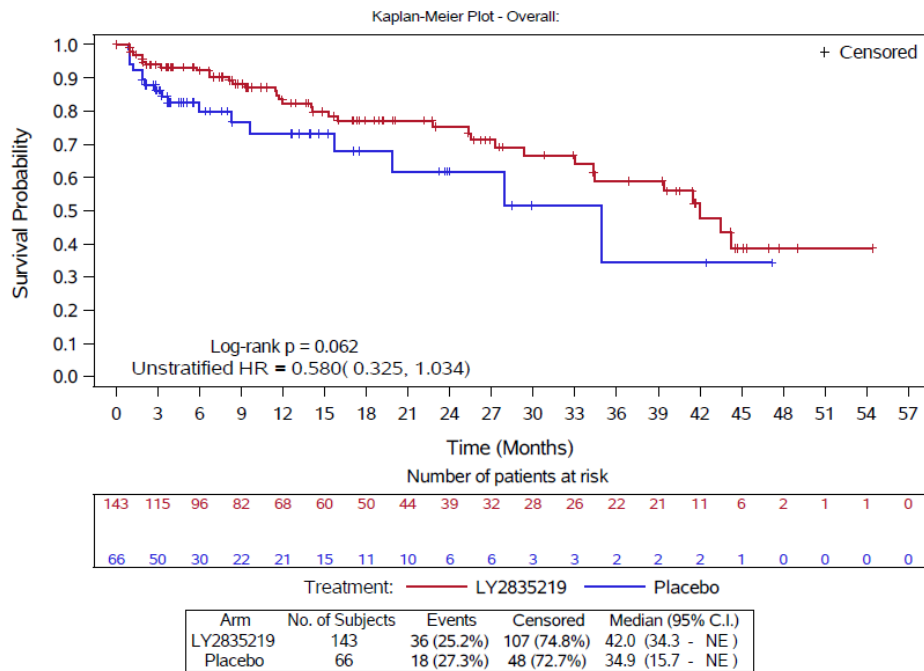


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

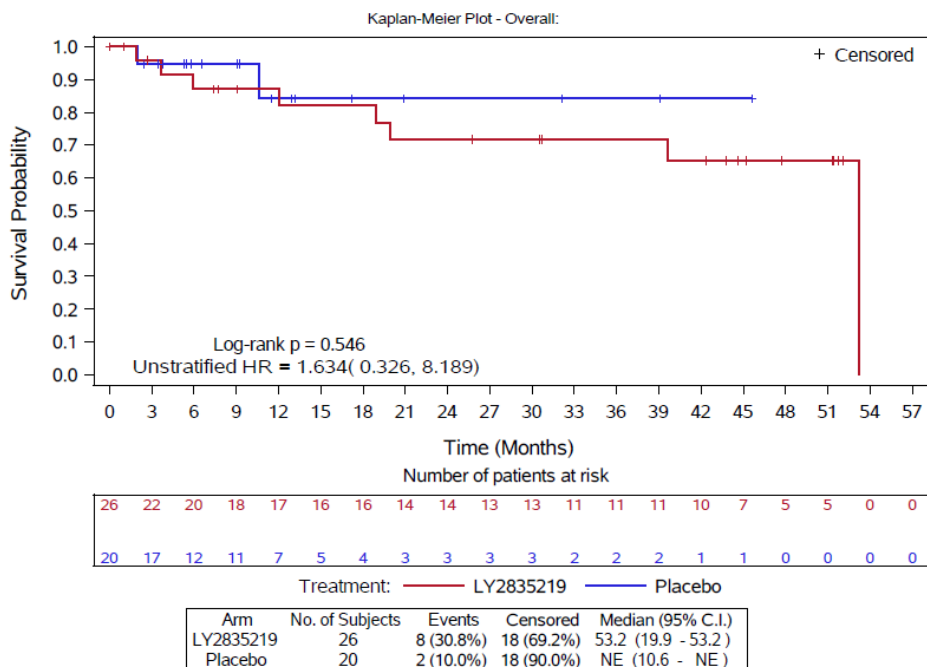


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

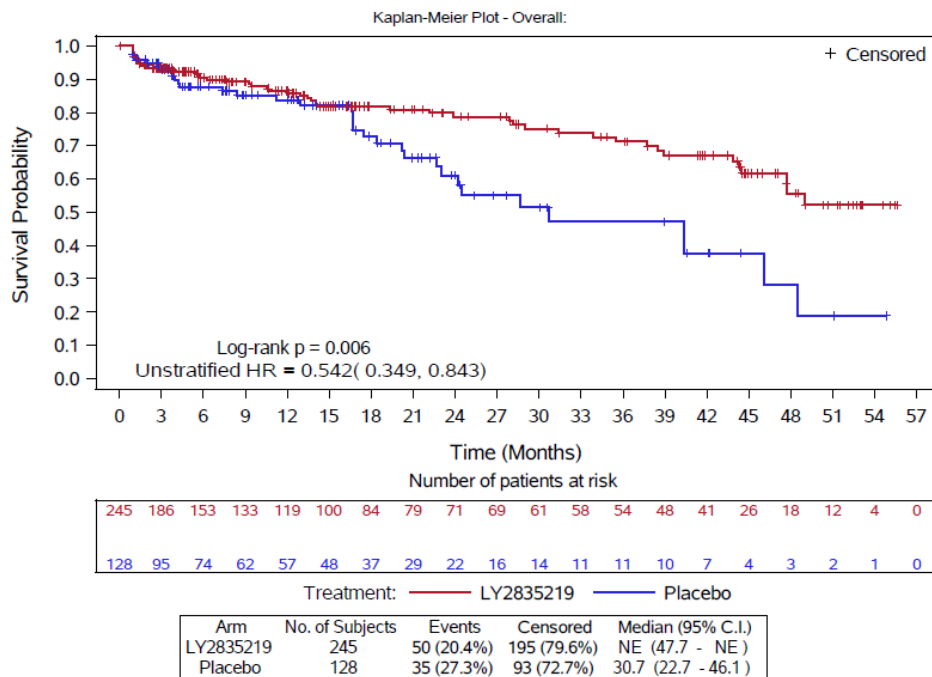


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

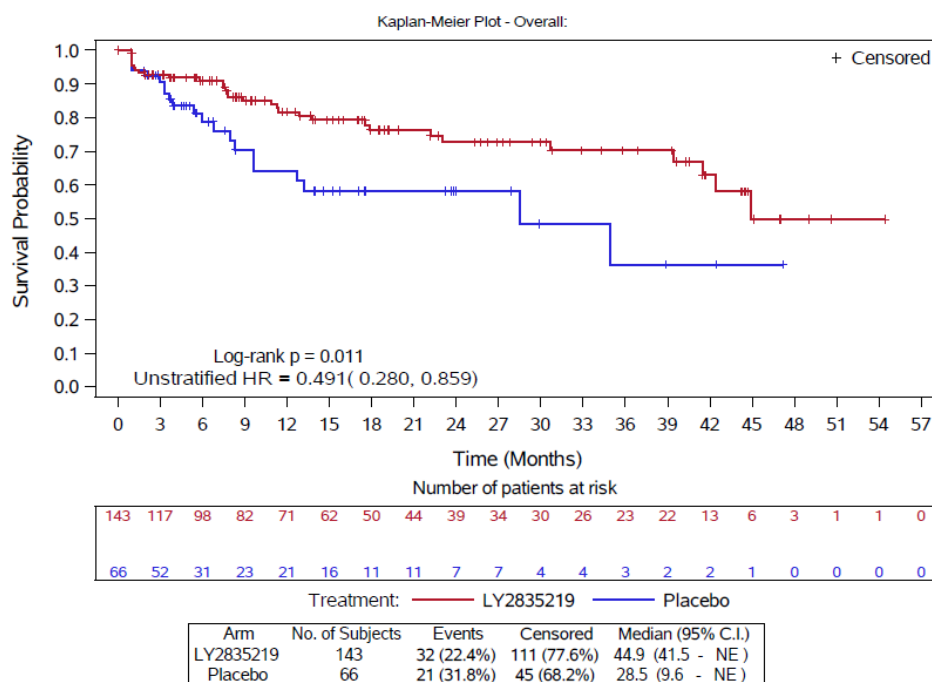


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

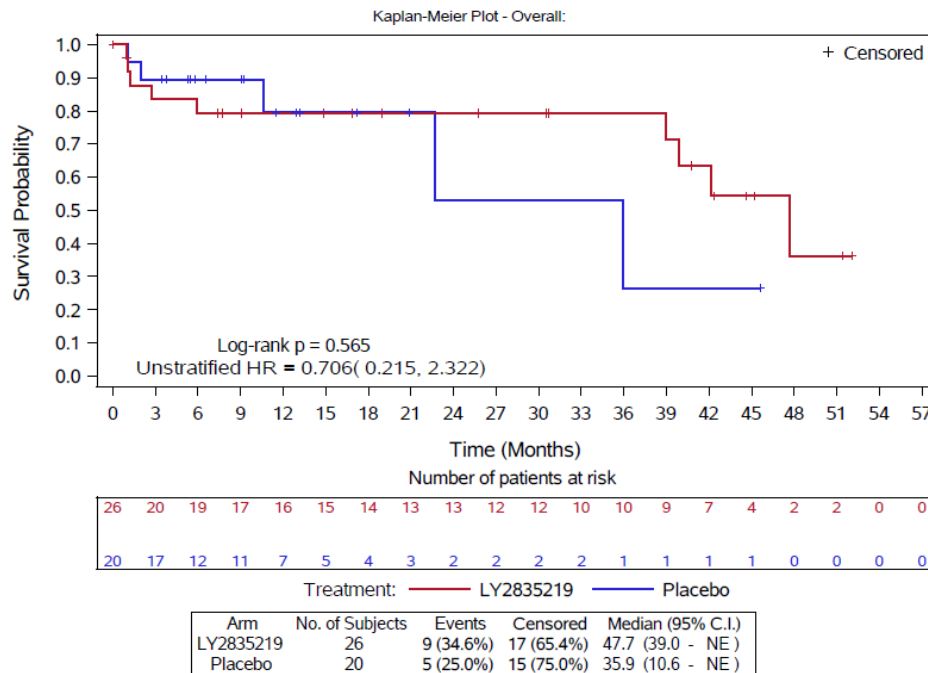


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

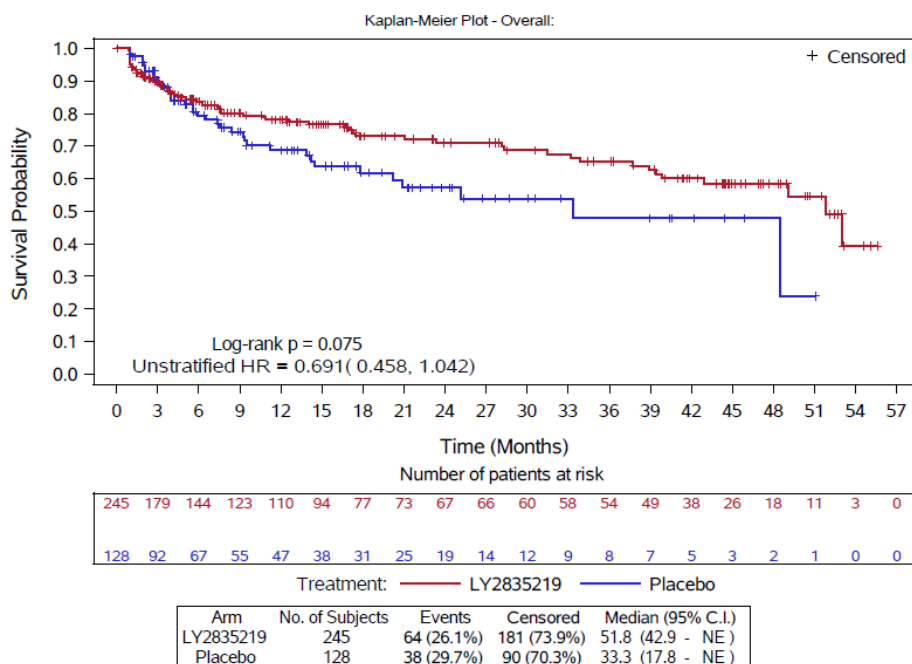


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

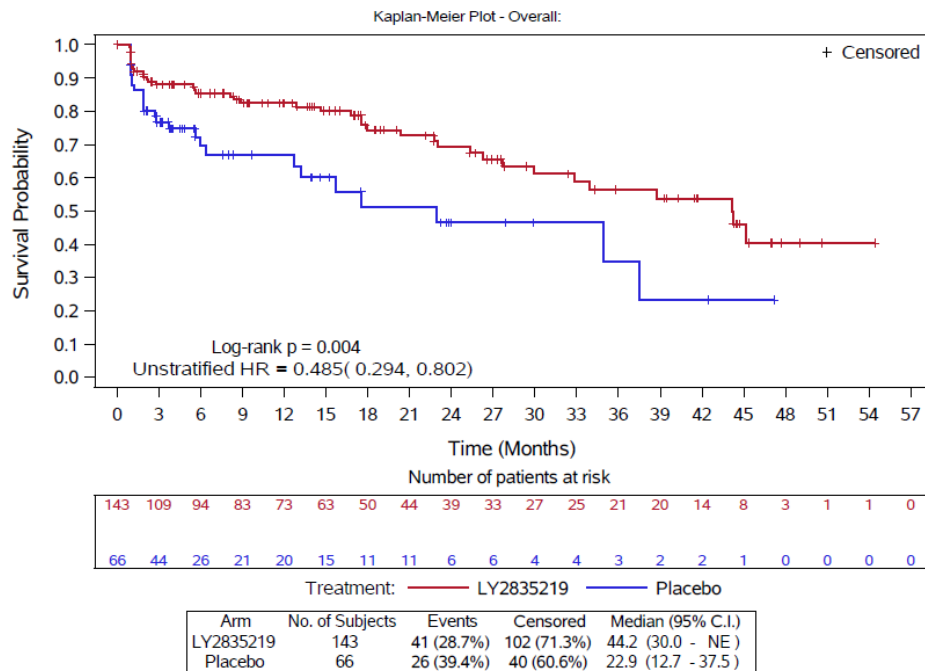


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

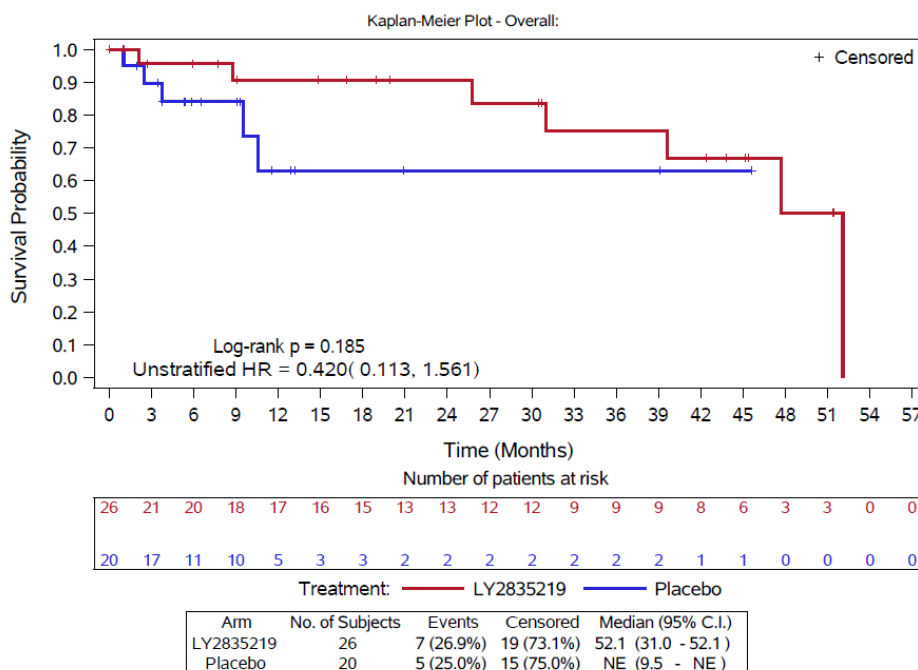


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

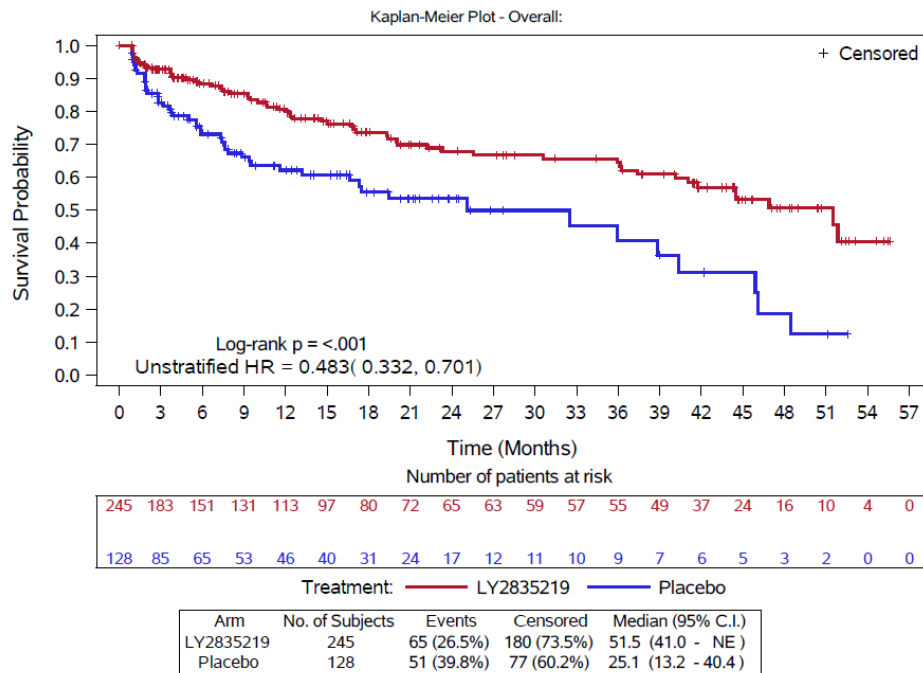


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

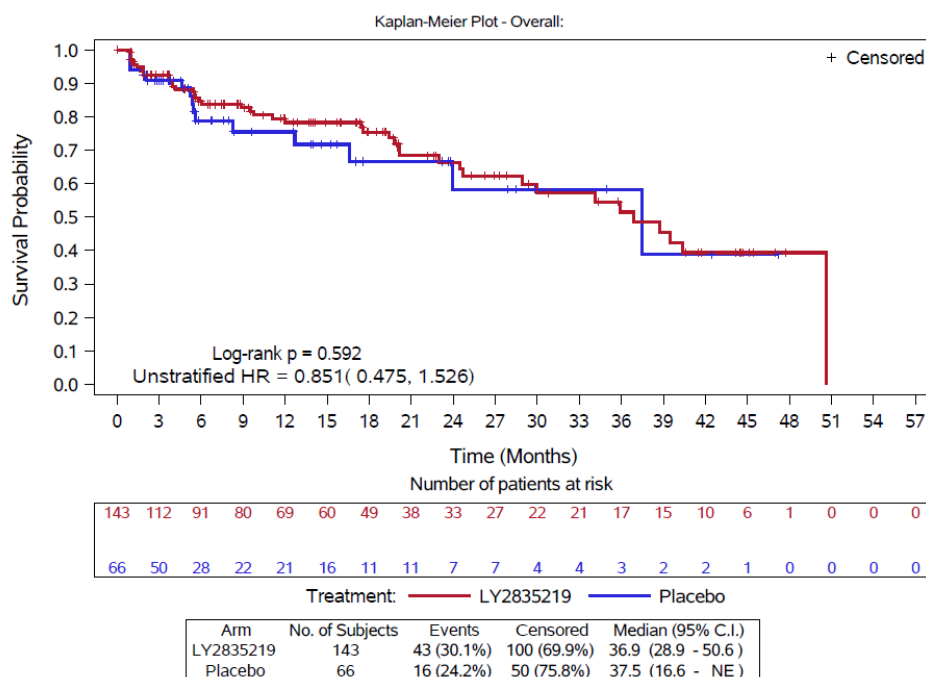


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

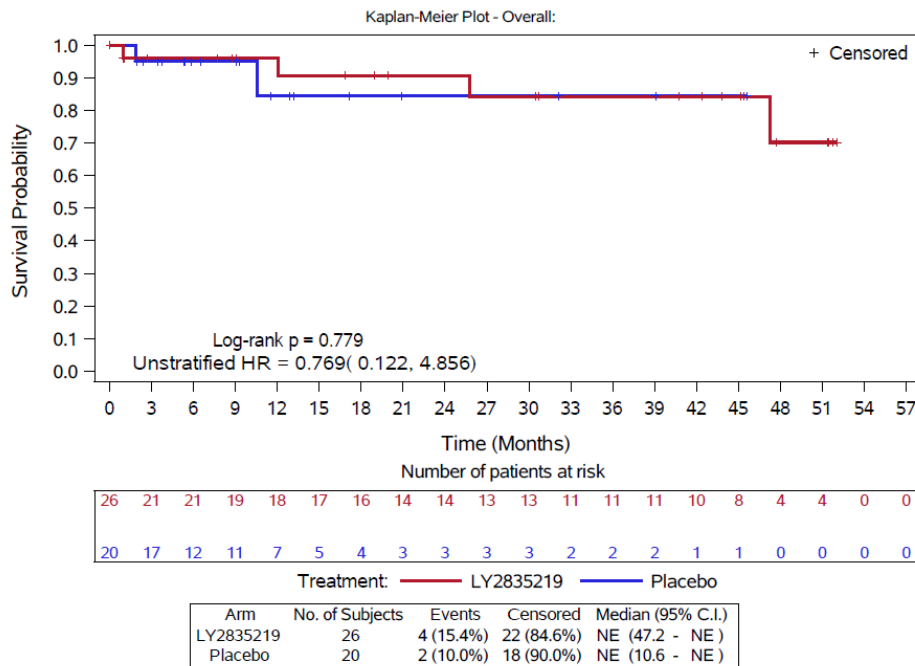


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

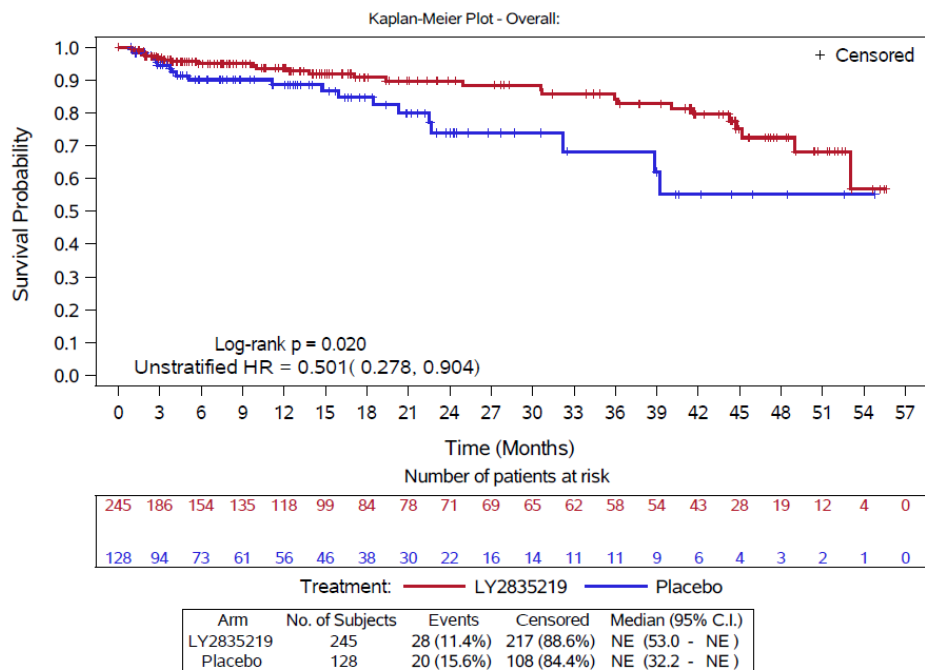


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

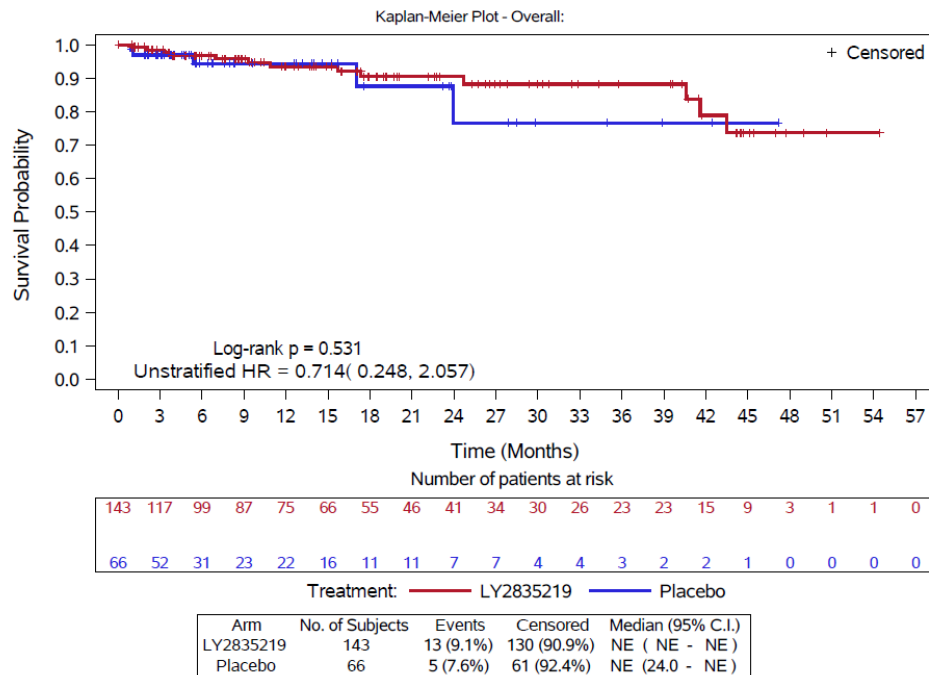


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

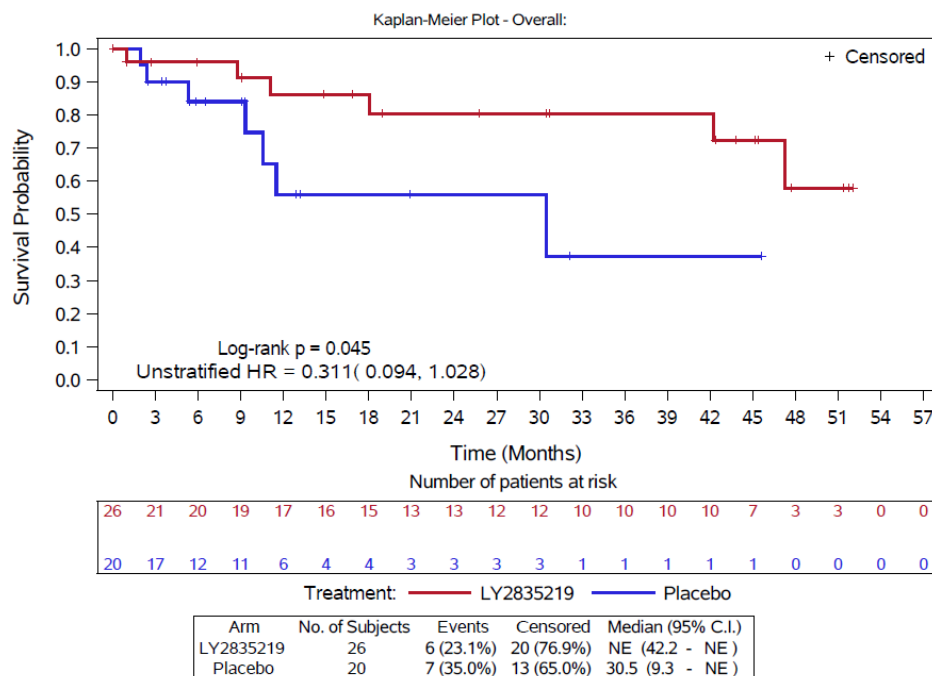


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

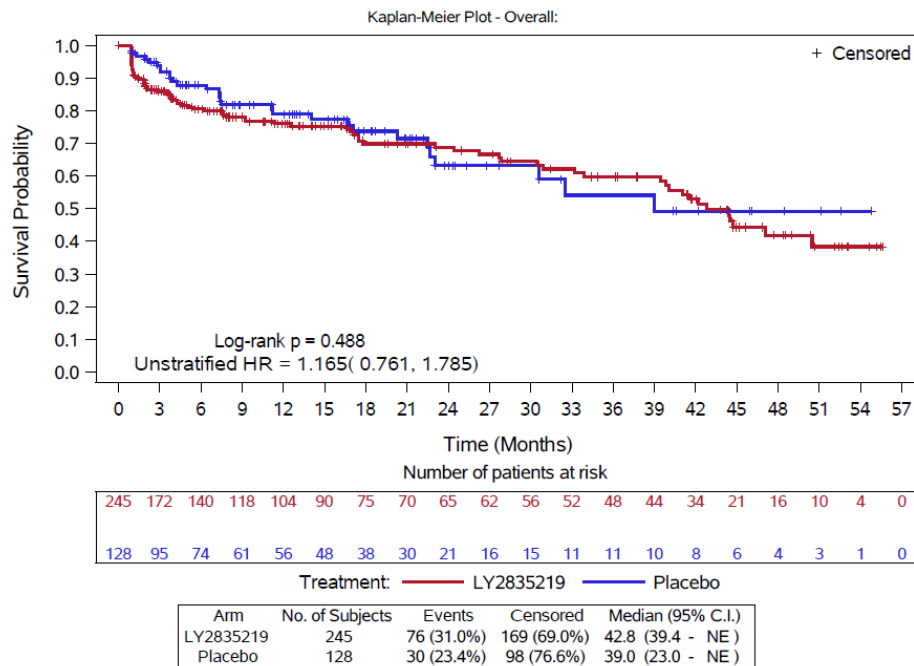


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

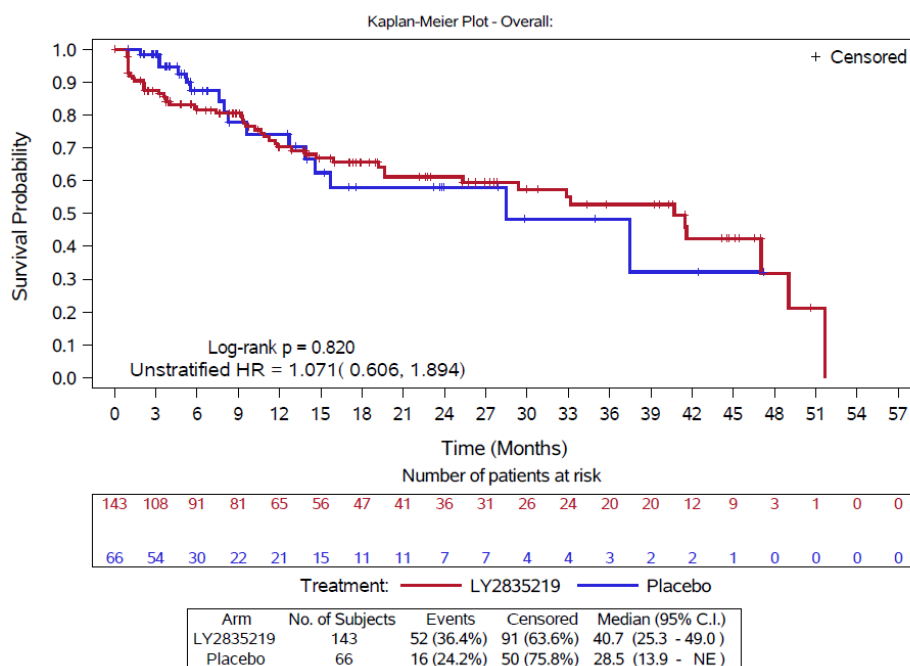


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

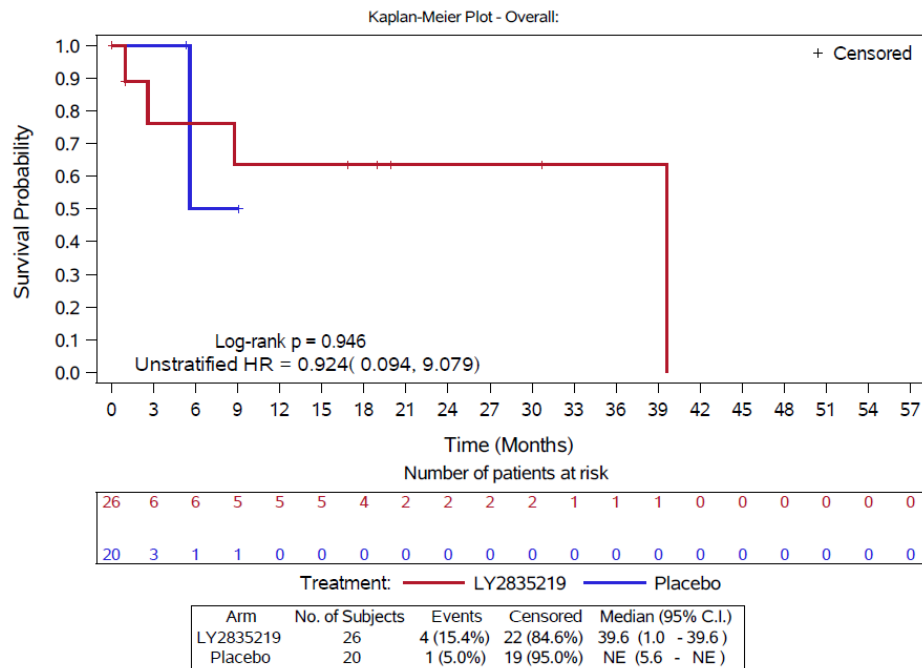


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

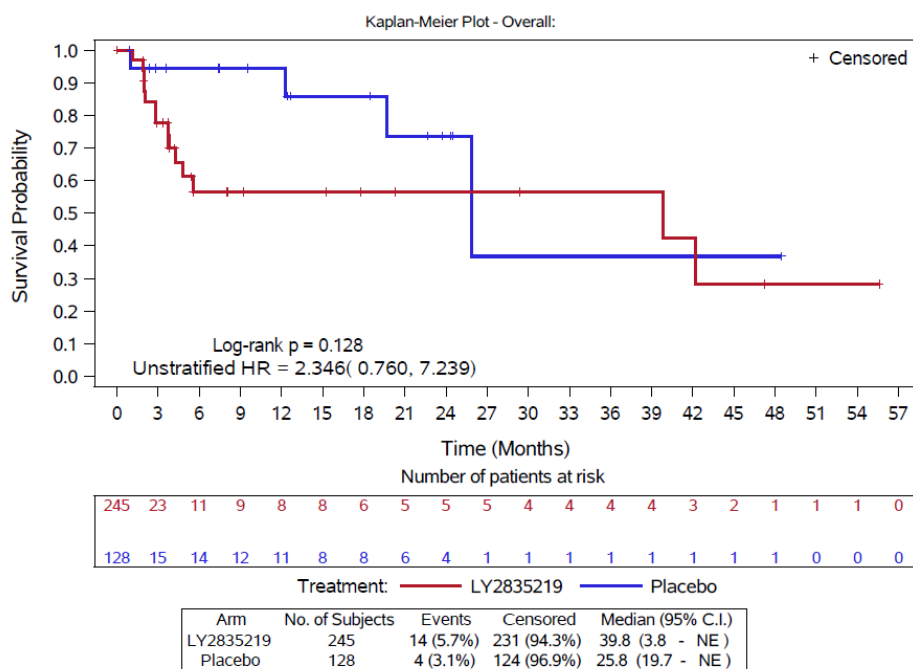


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

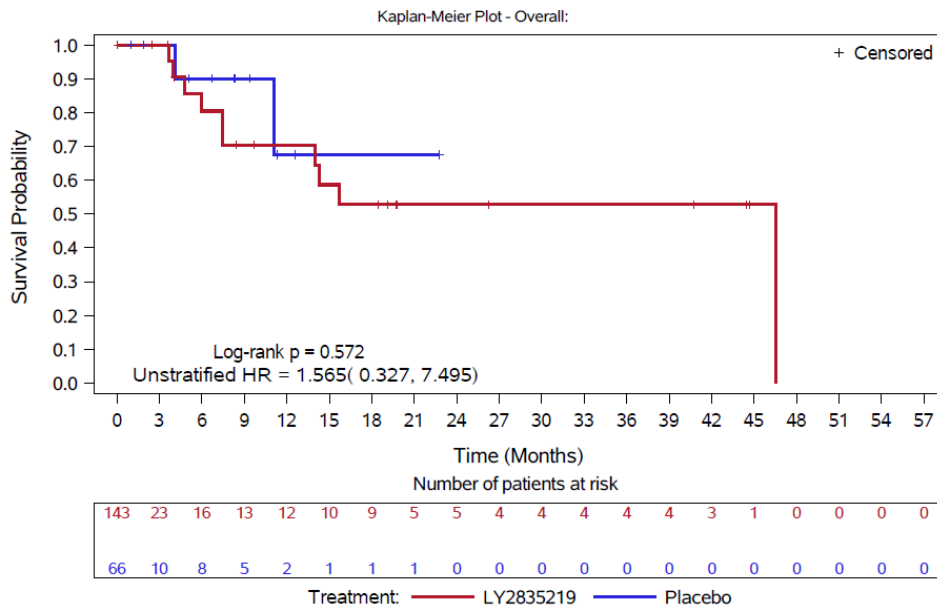


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

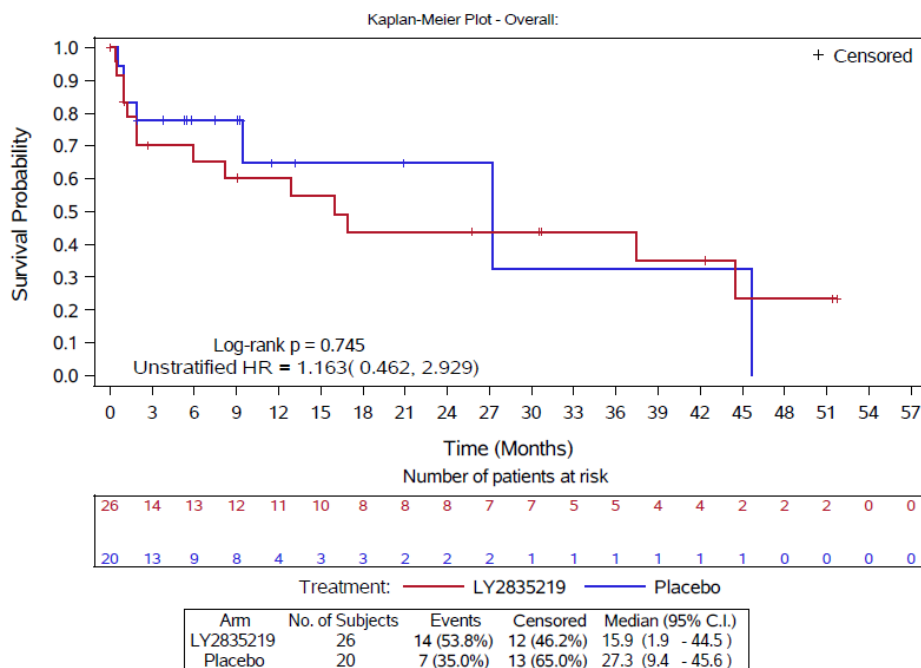


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

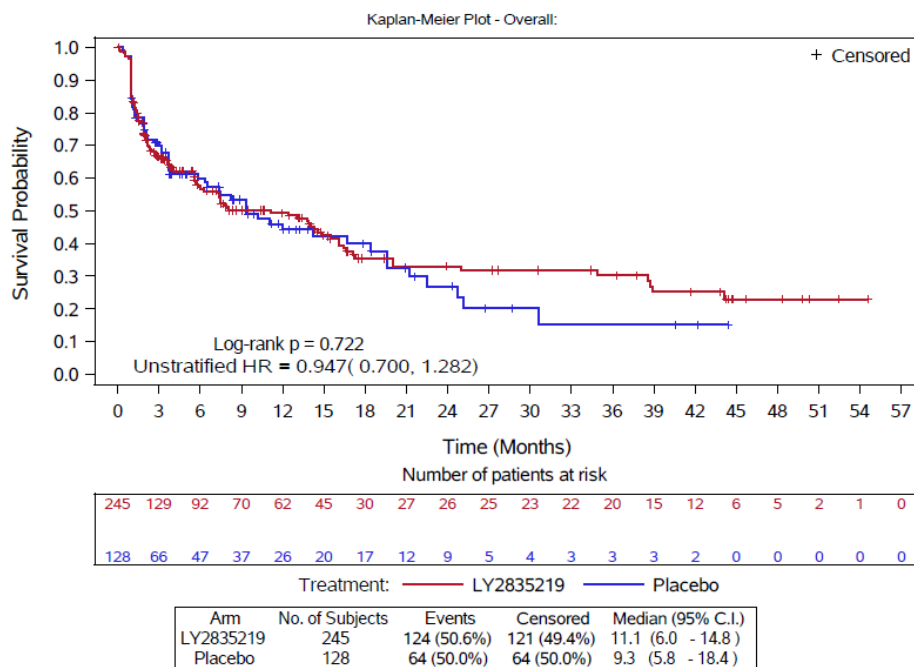


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

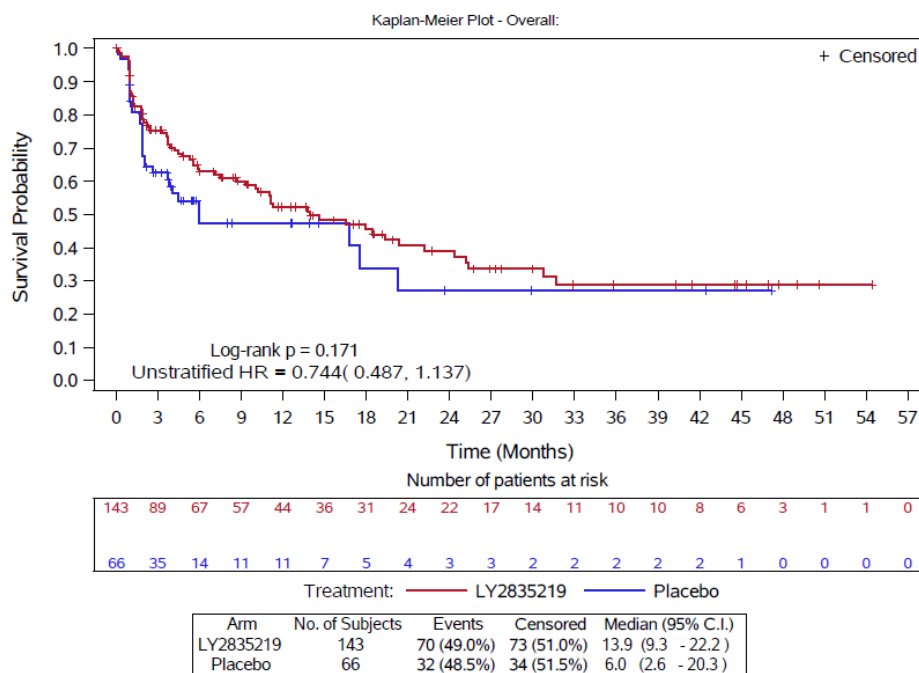


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Anhang 4-G2: Gesundheitszustand – RCT

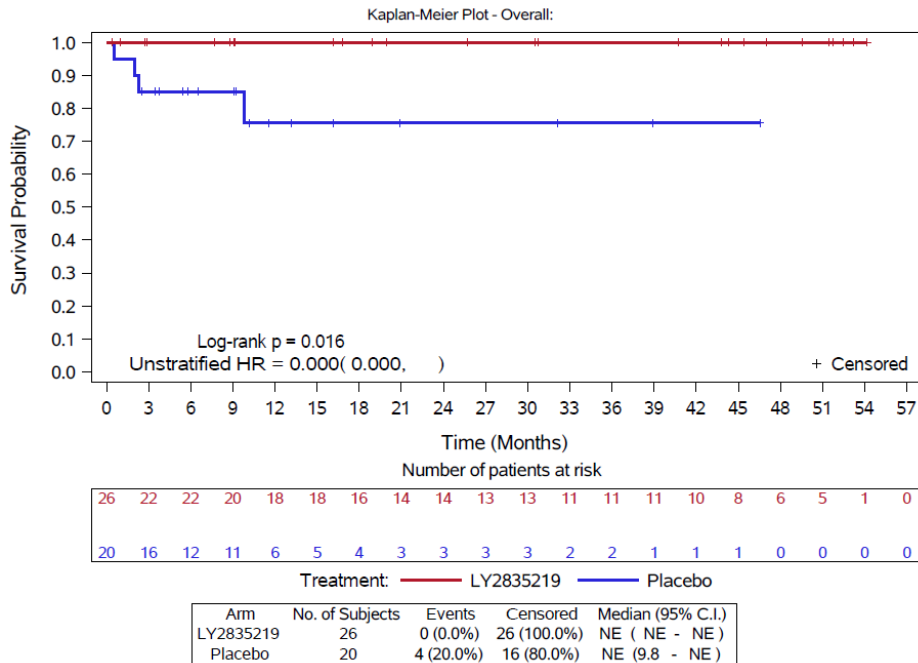


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

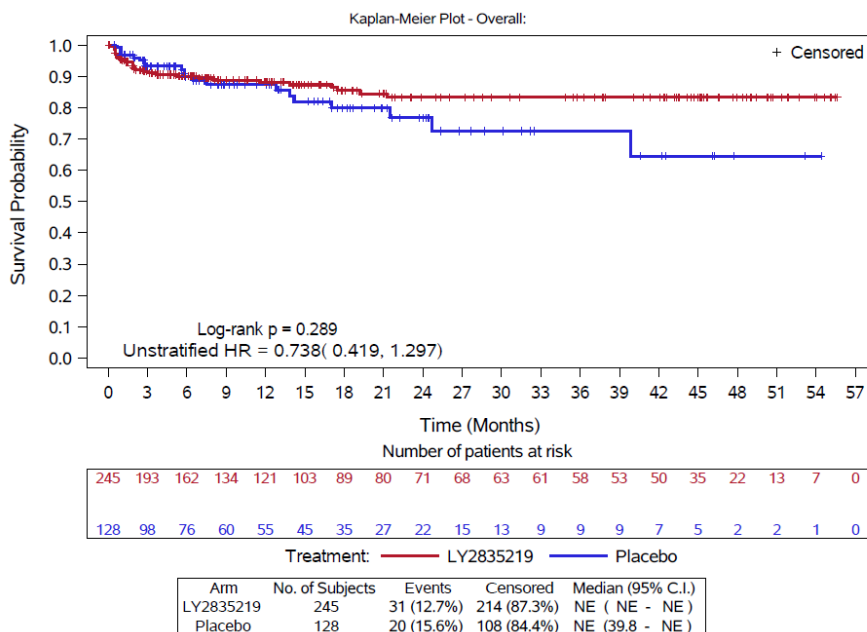


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

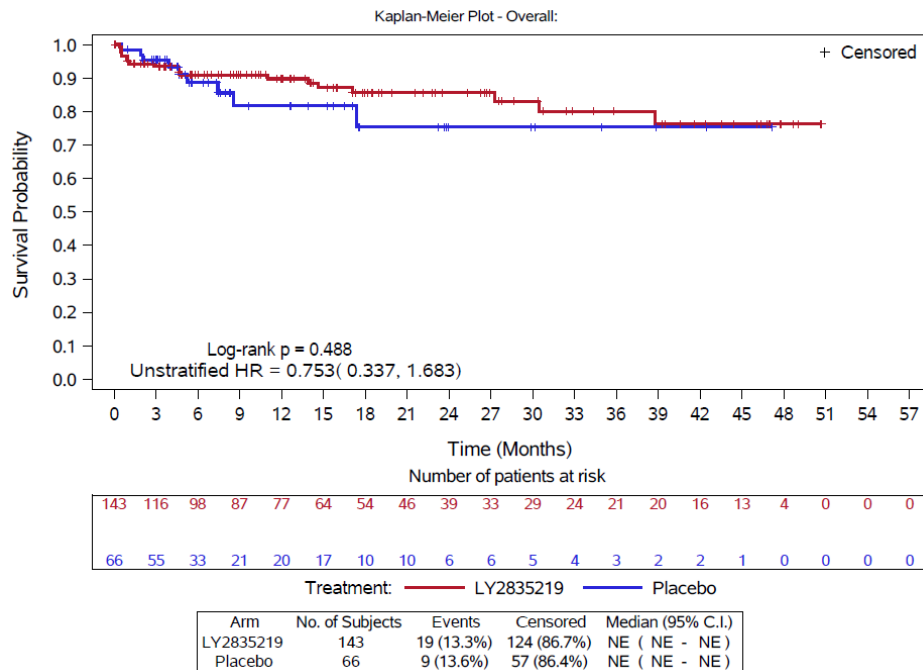


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

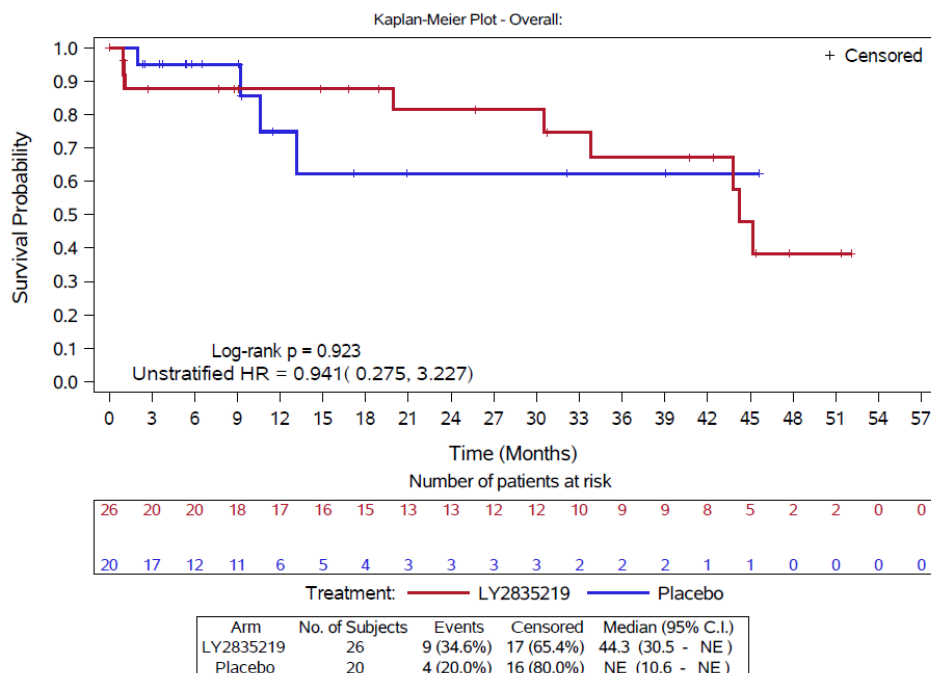


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

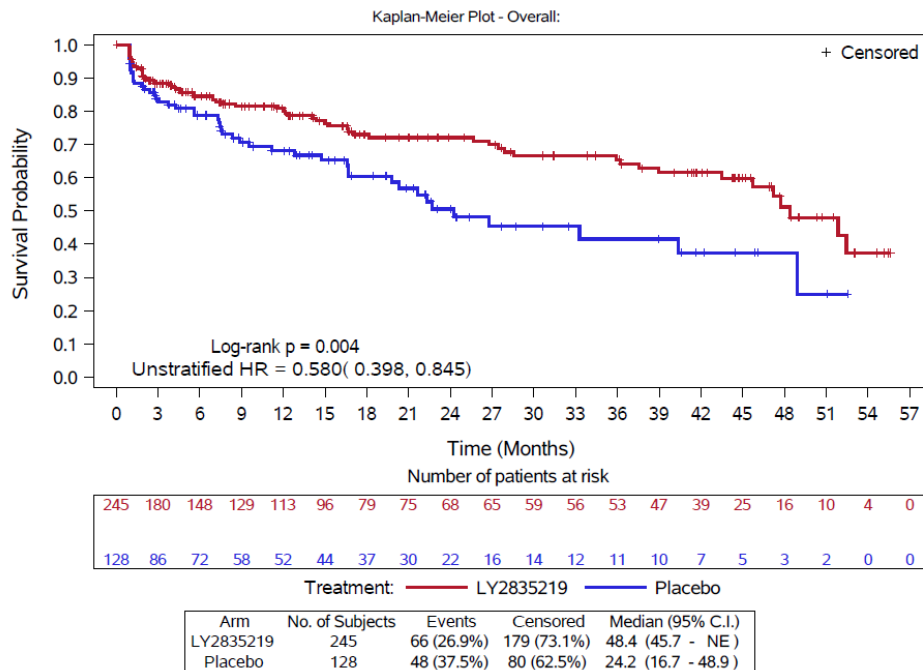


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

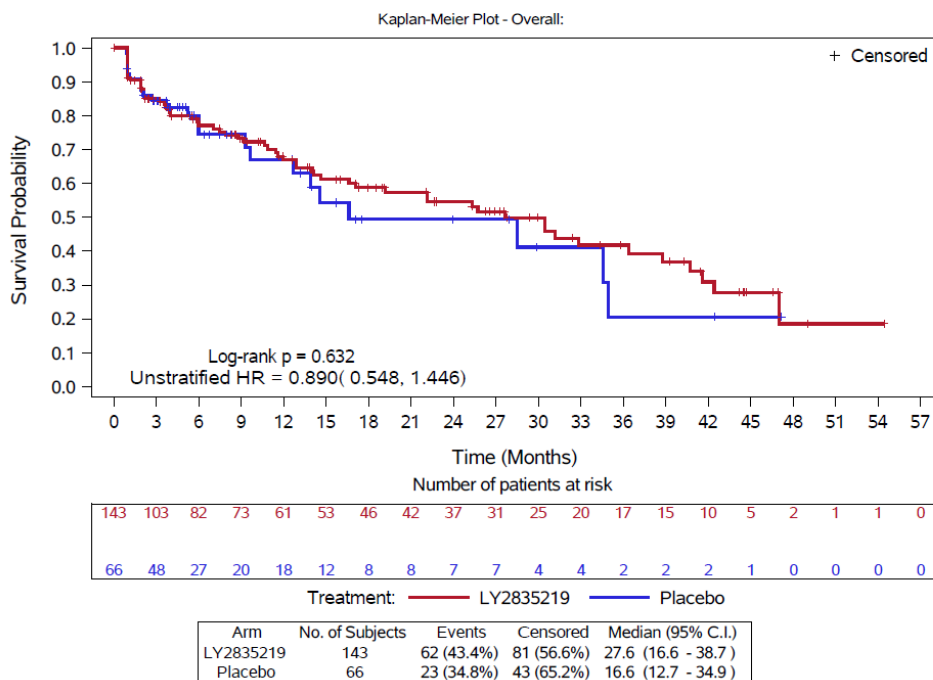


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte) (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

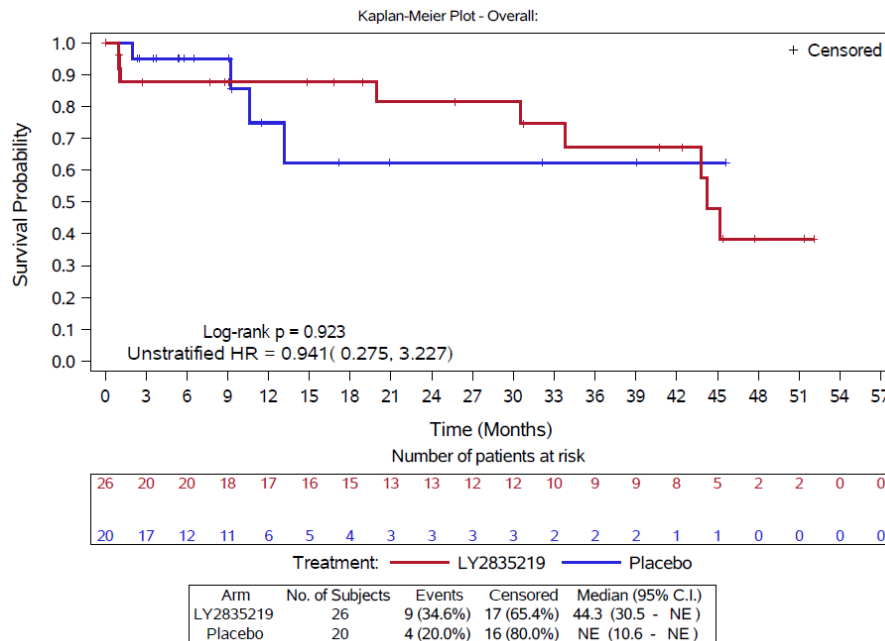


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

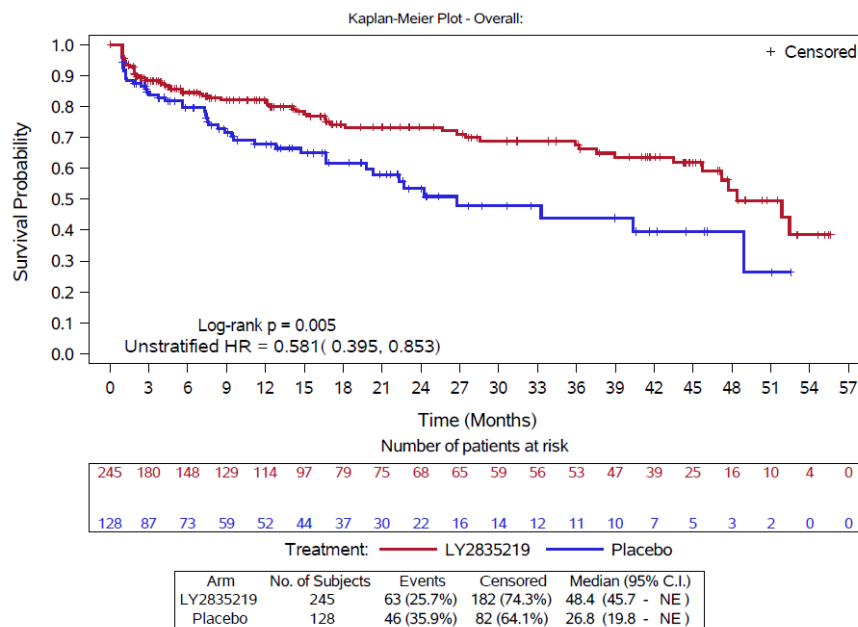


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

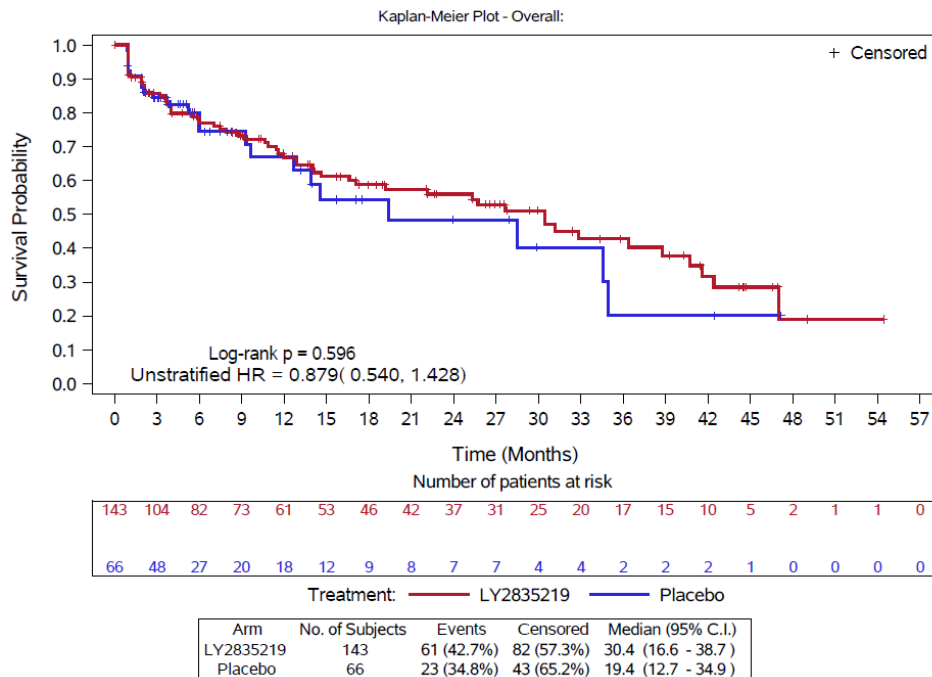


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte) (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Anhang 4G-3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

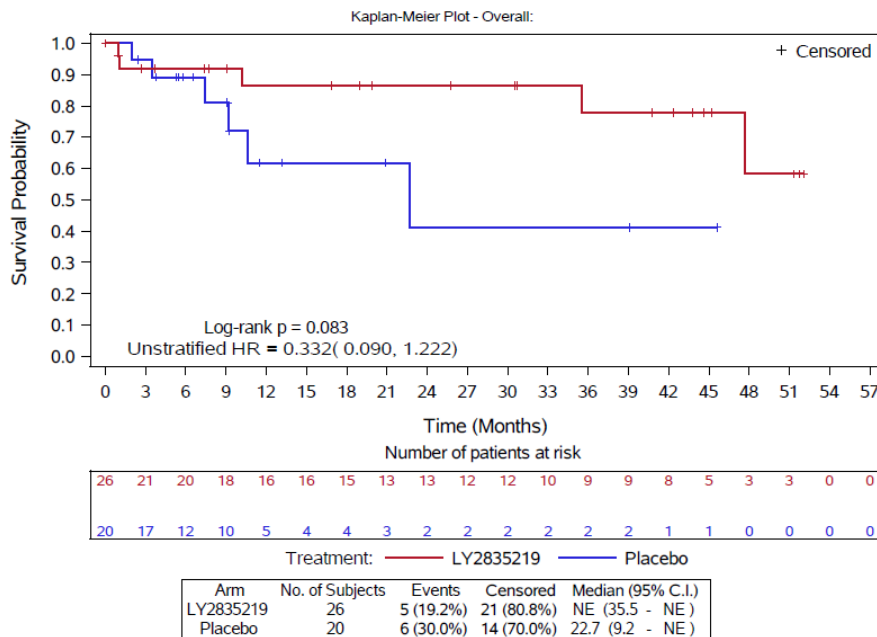


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

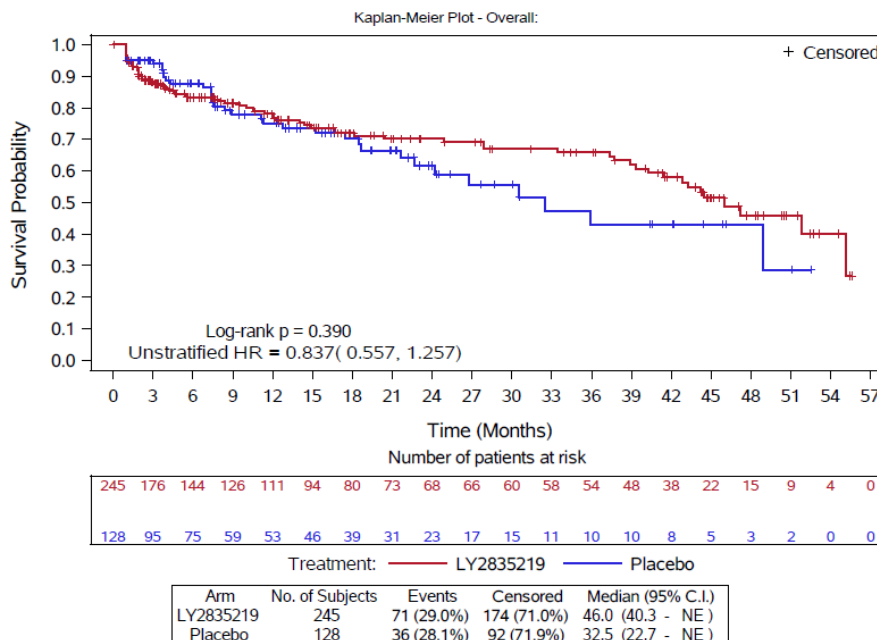


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

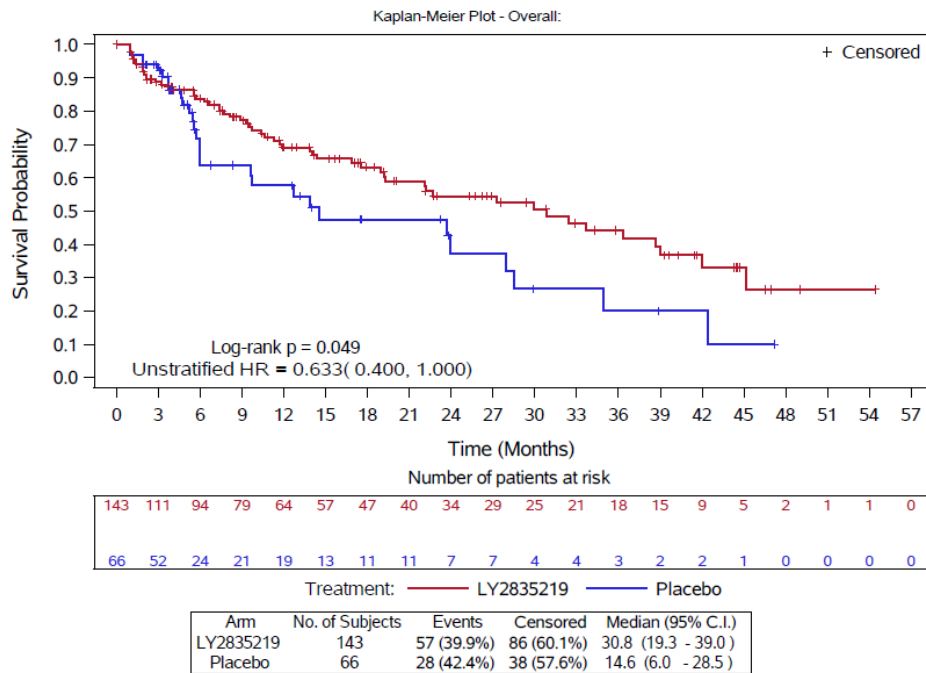


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

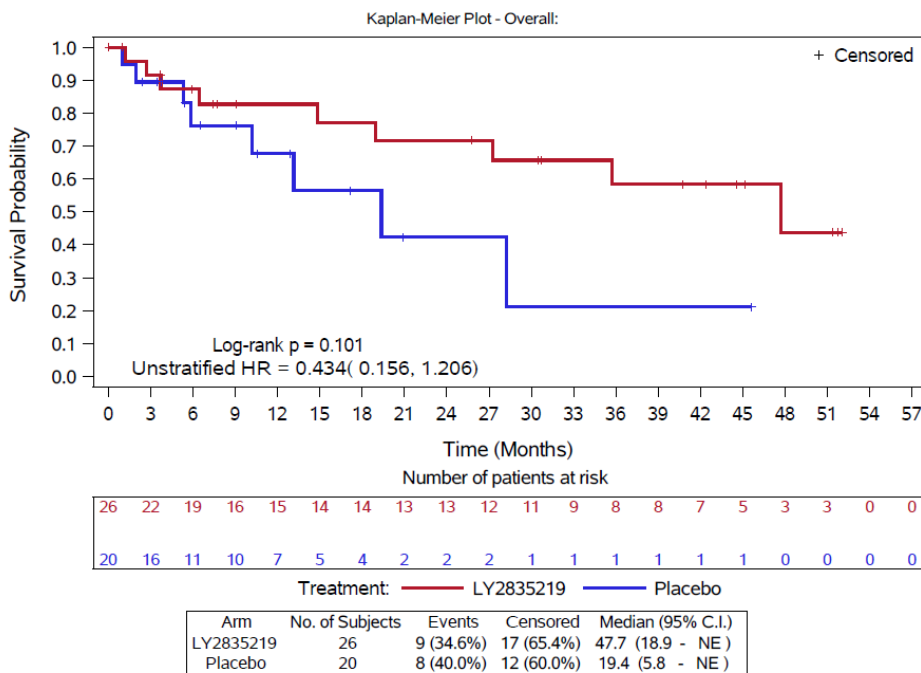


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

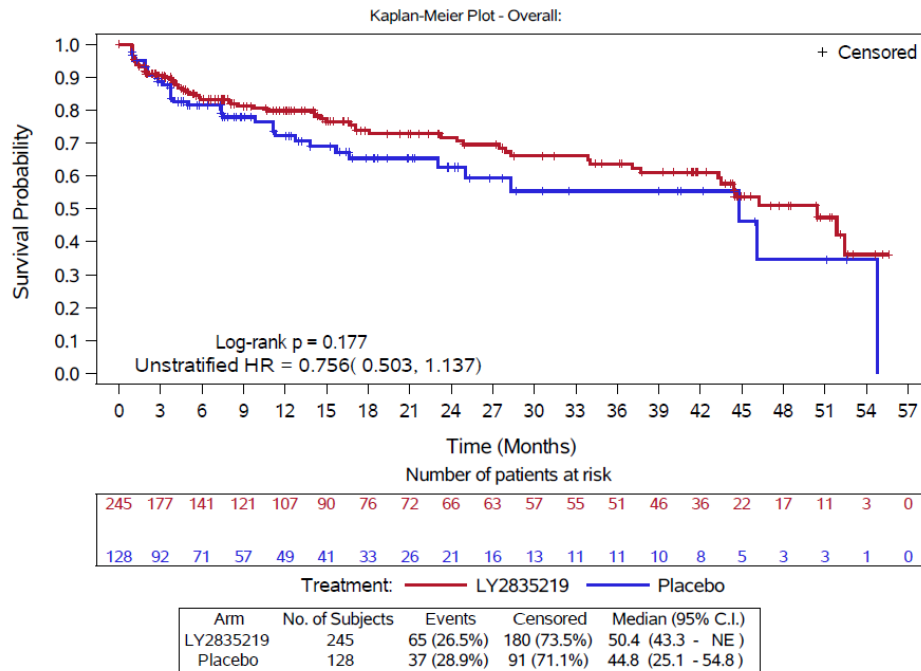


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

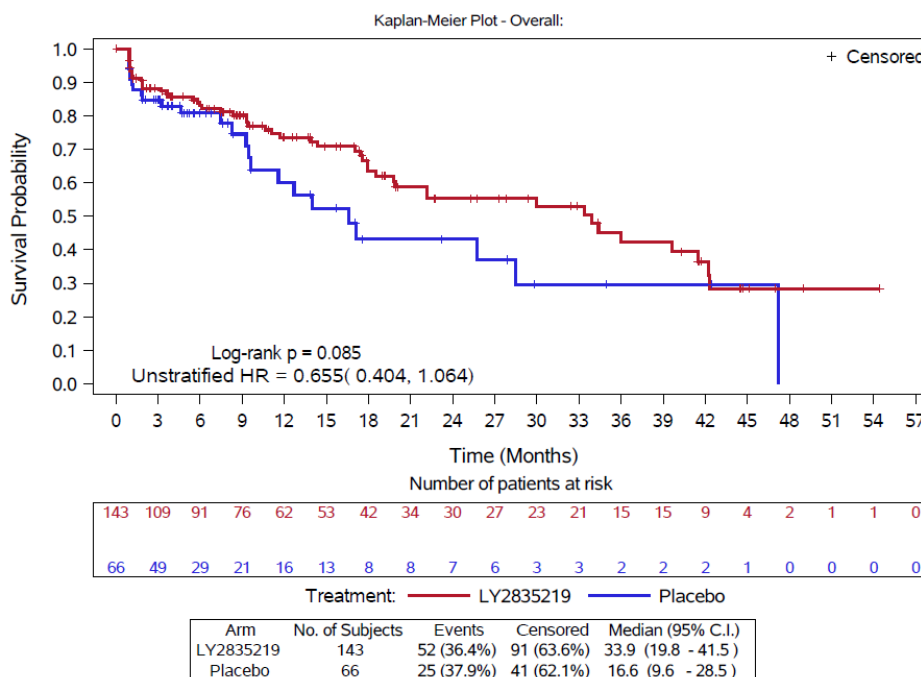


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

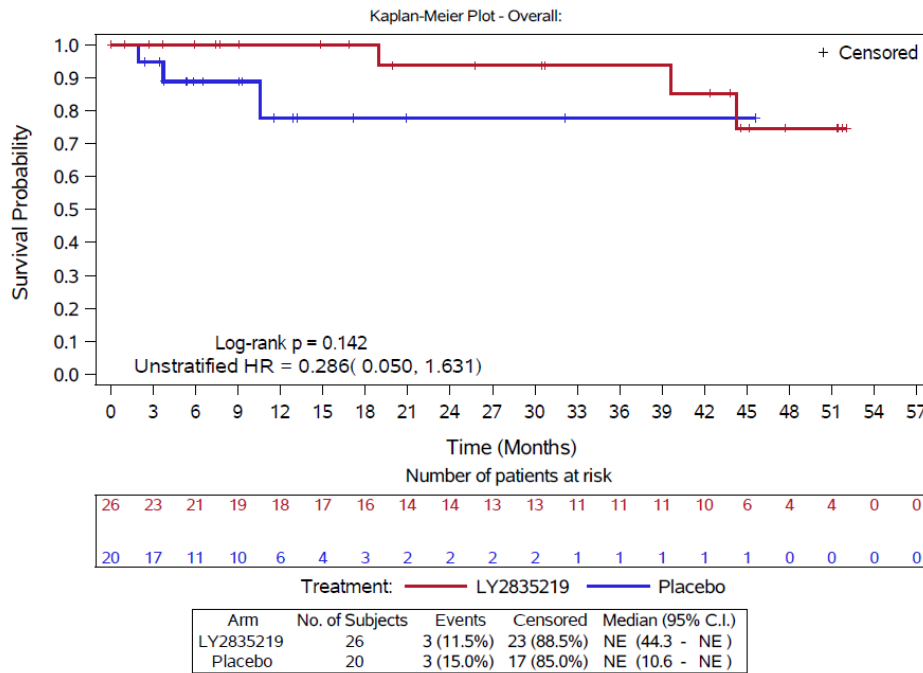


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

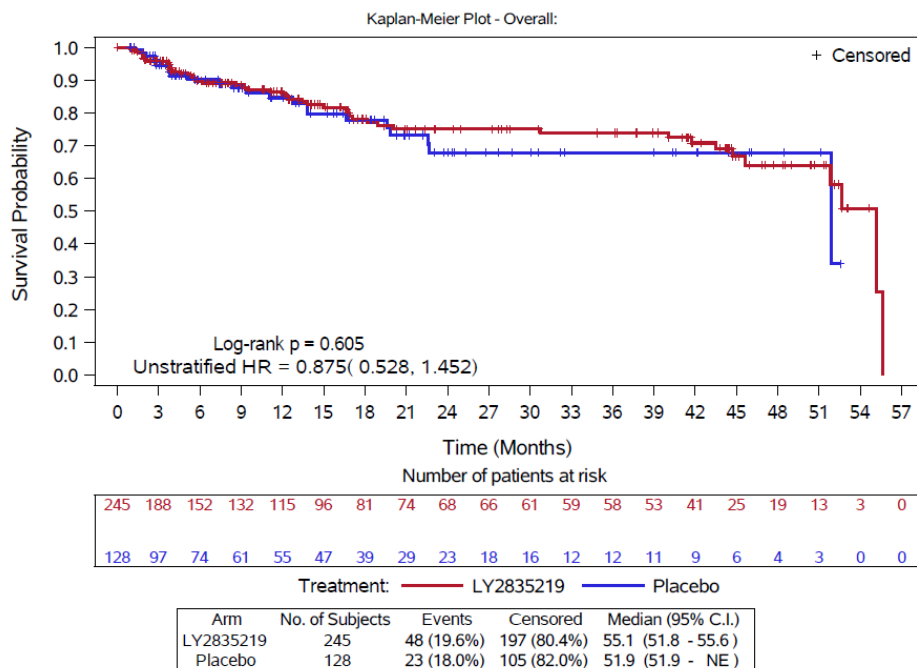


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

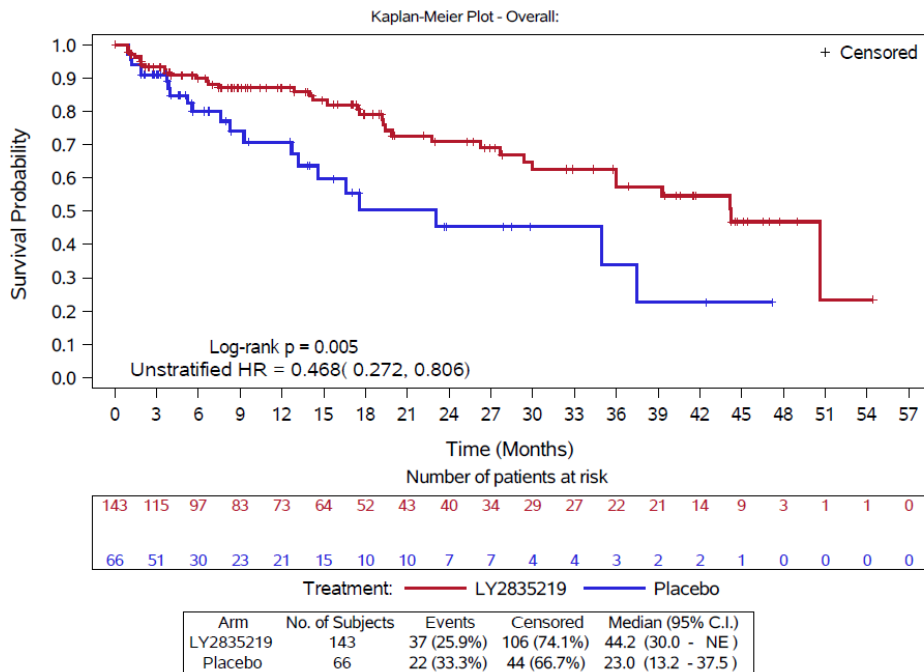


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

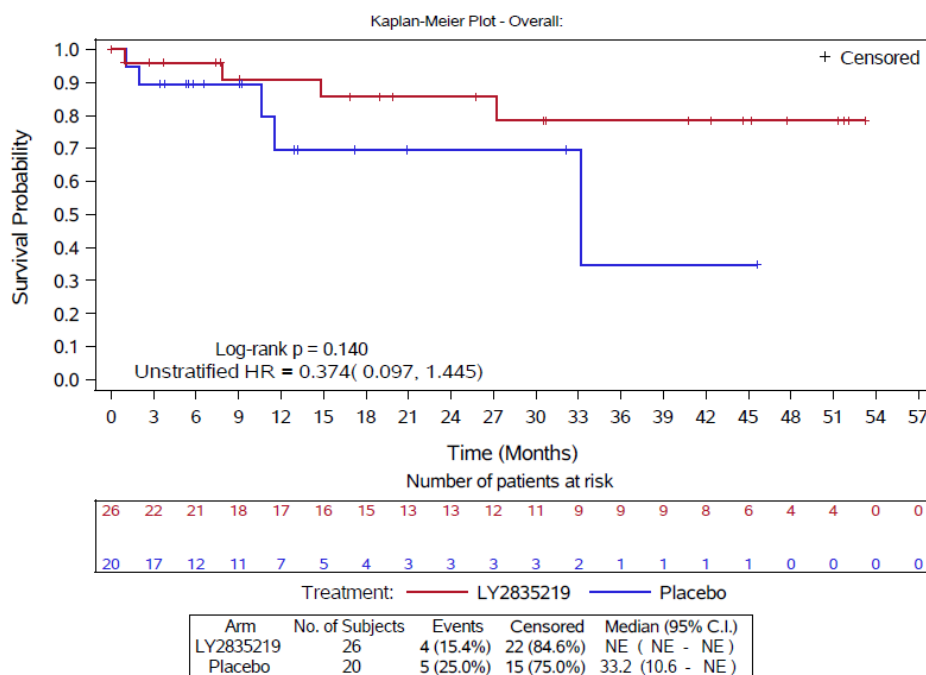


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

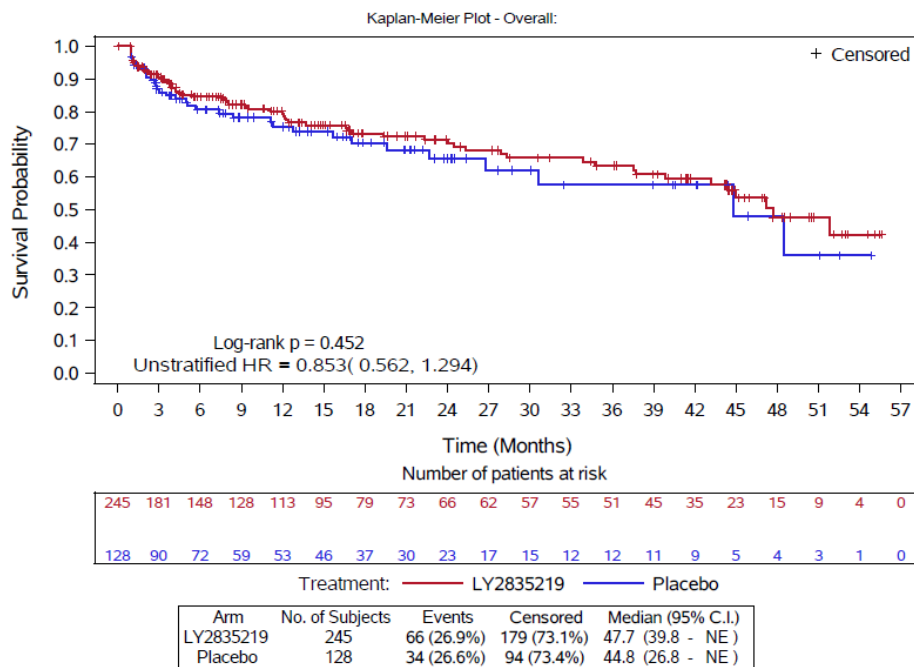


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

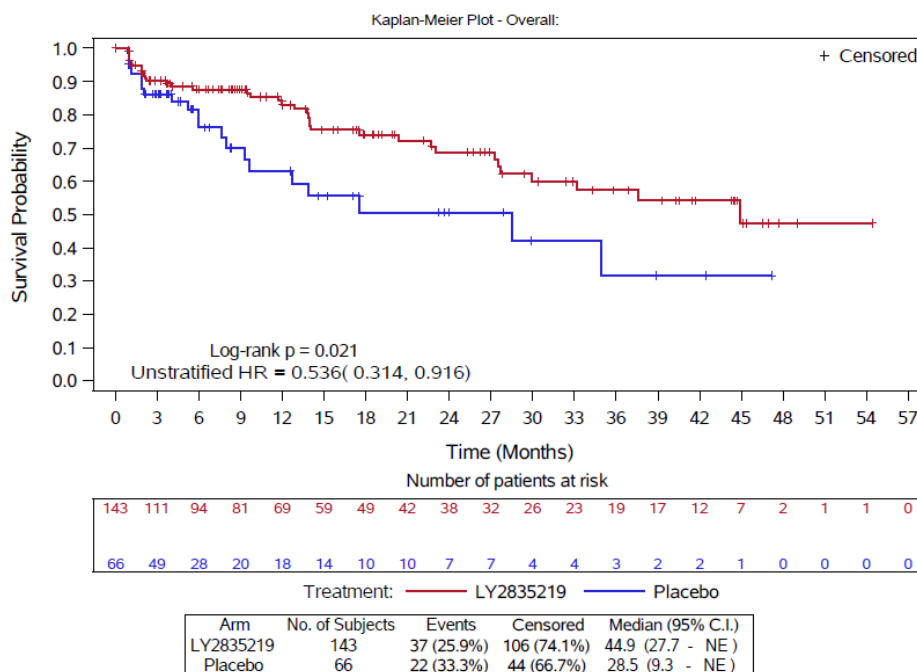


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

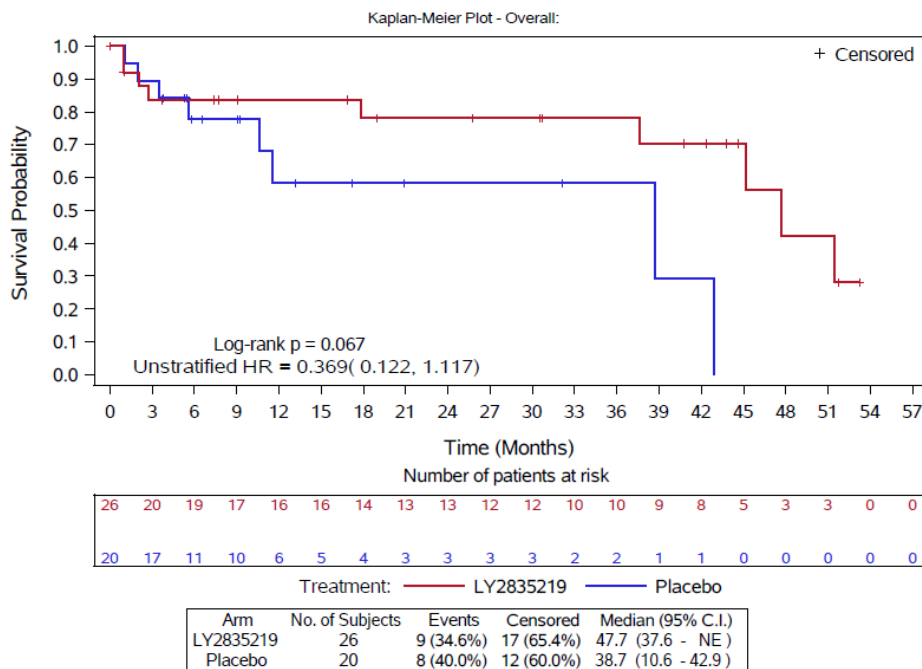


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

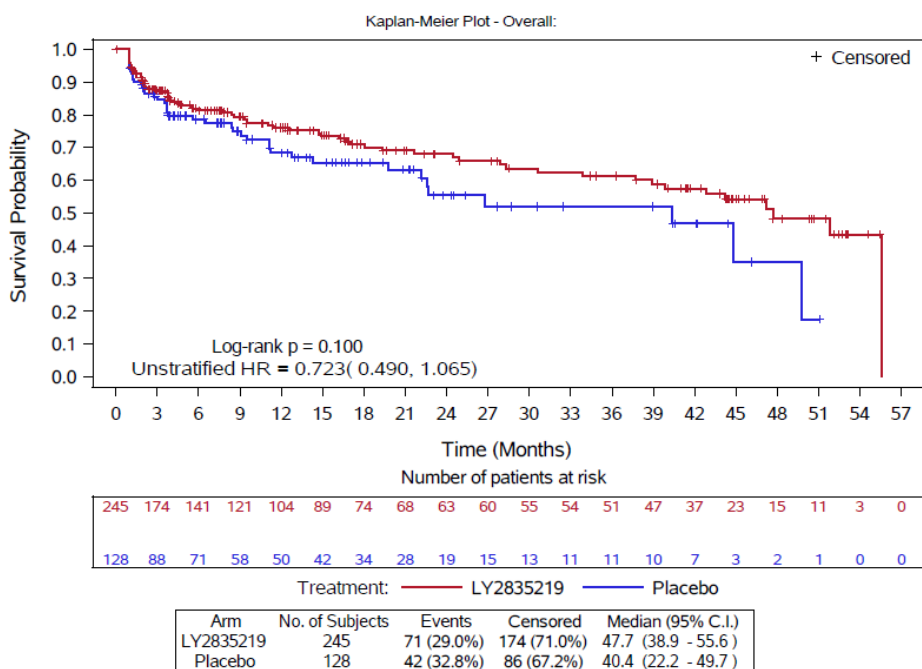


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

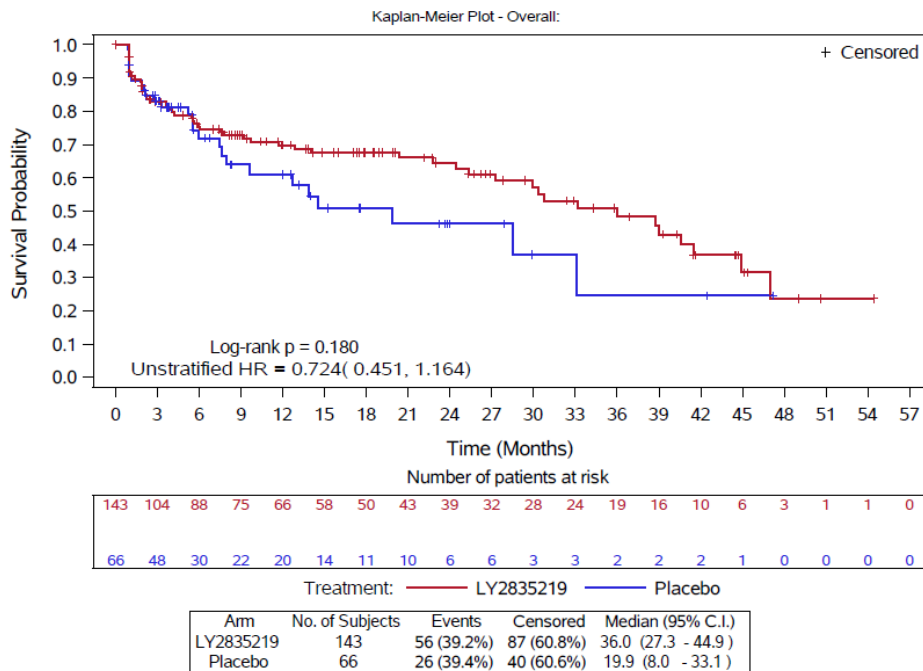


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

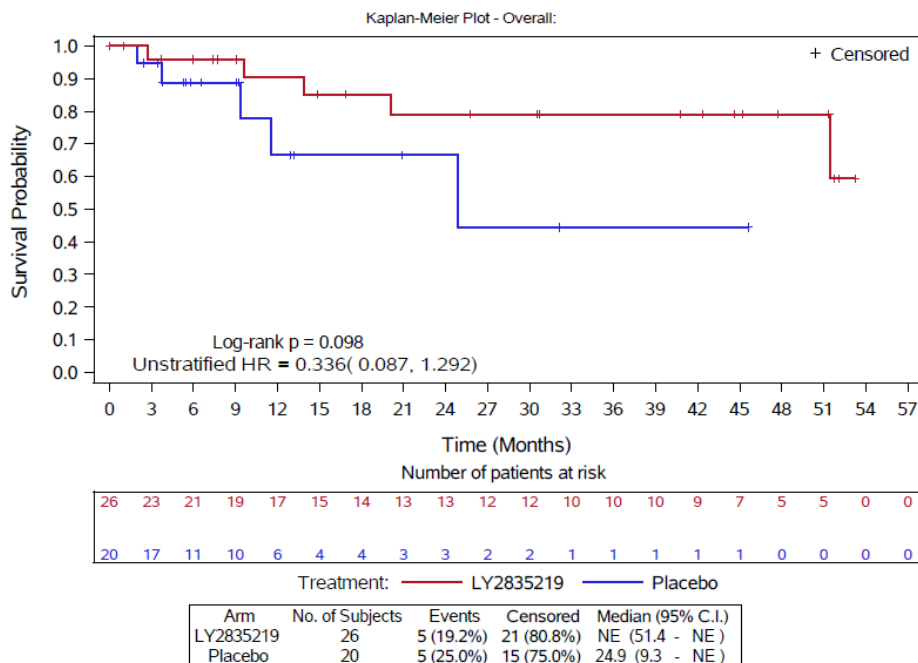


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

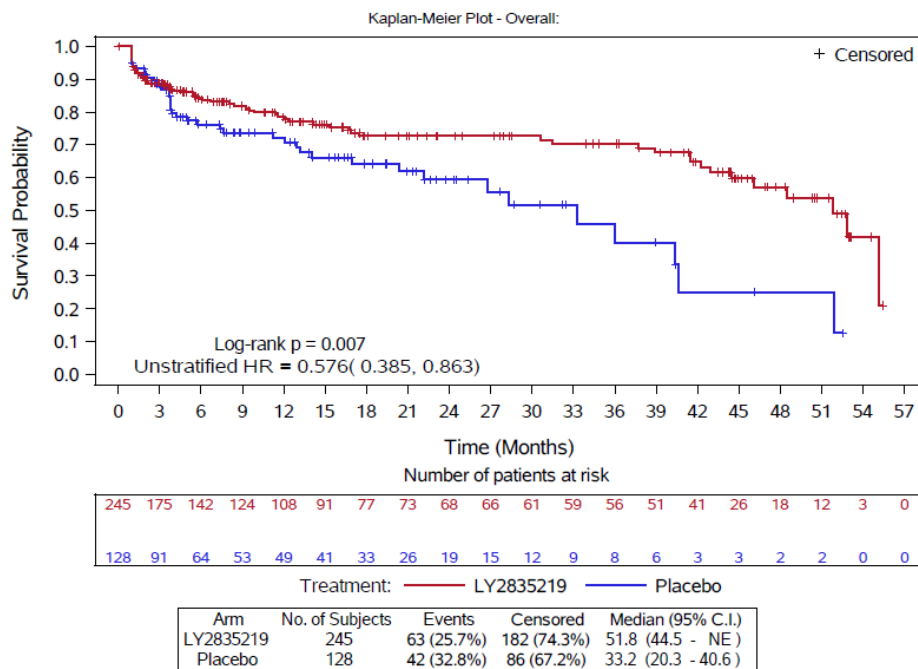


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

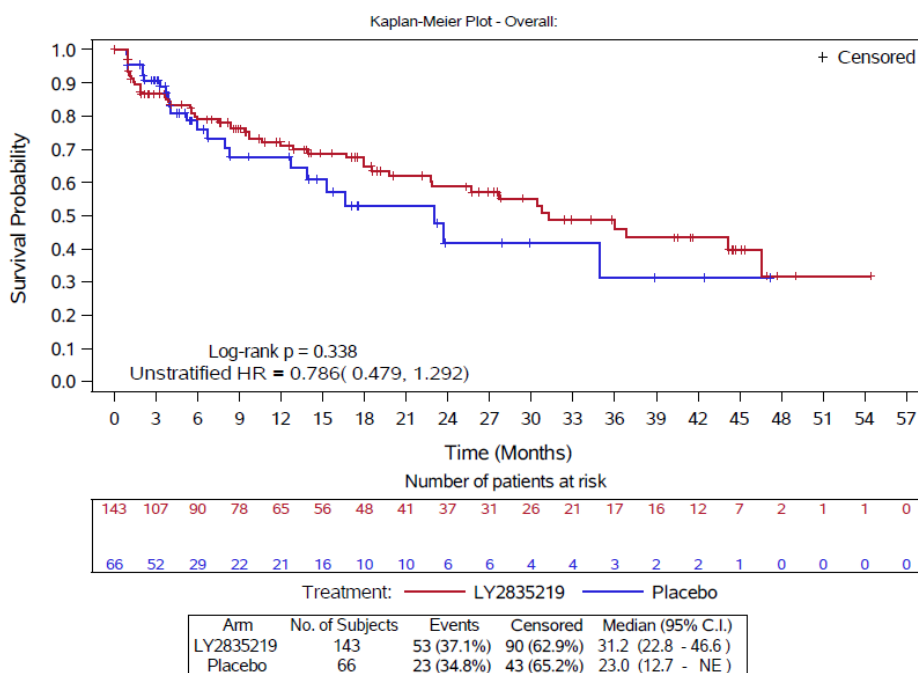


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

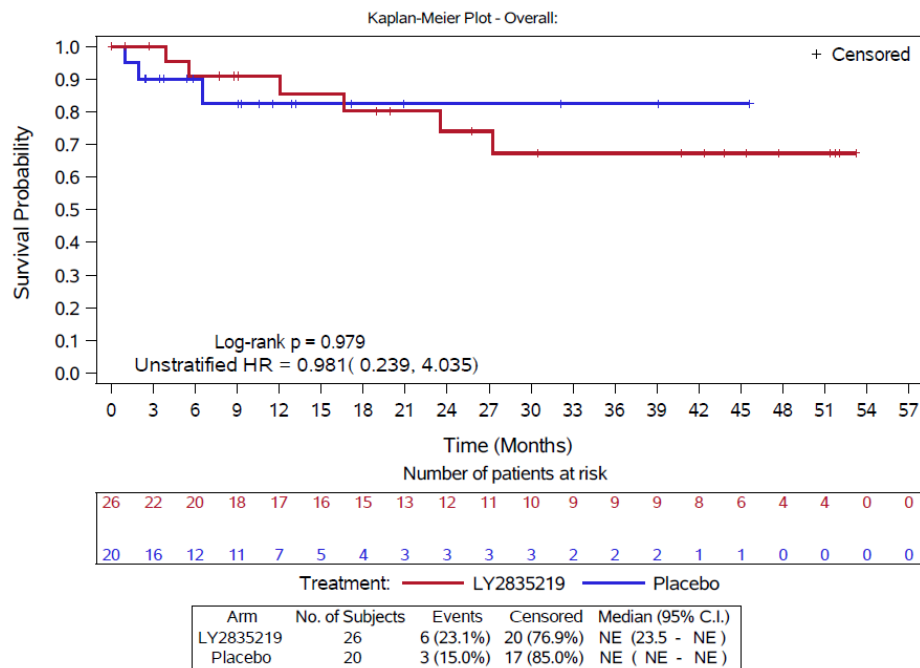


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

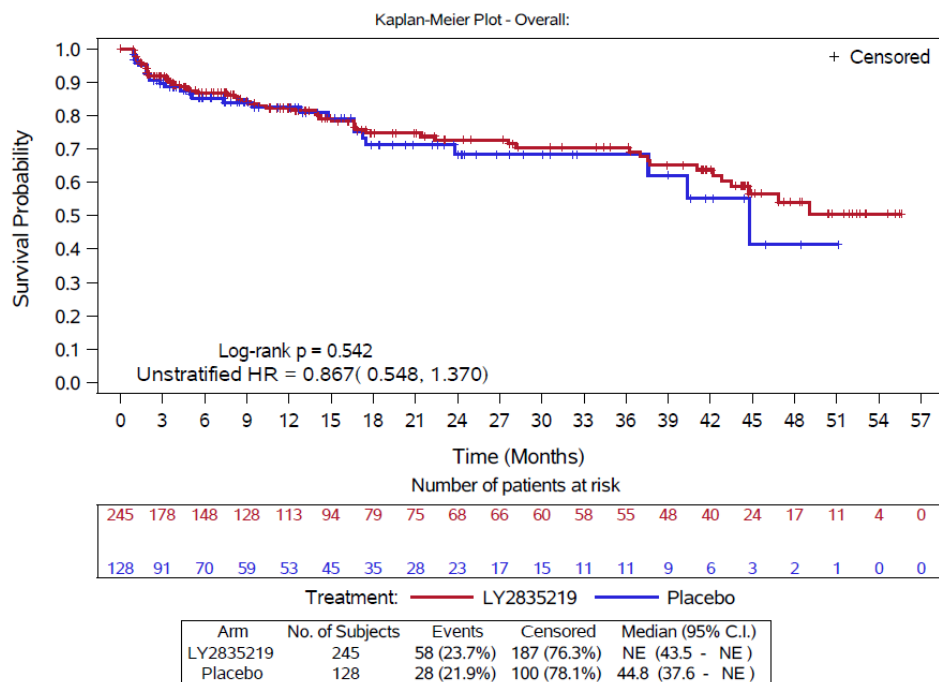


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

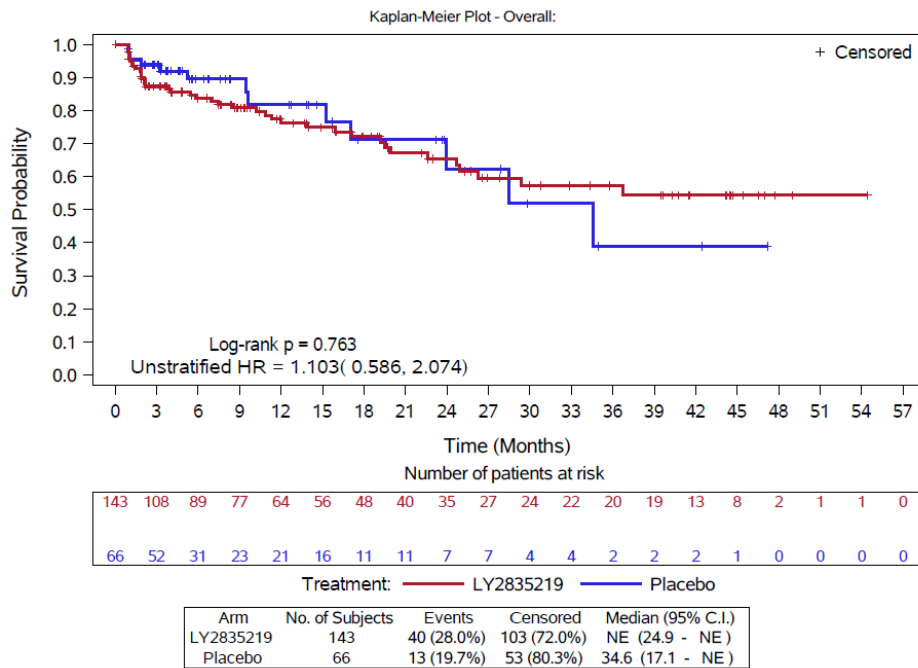


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

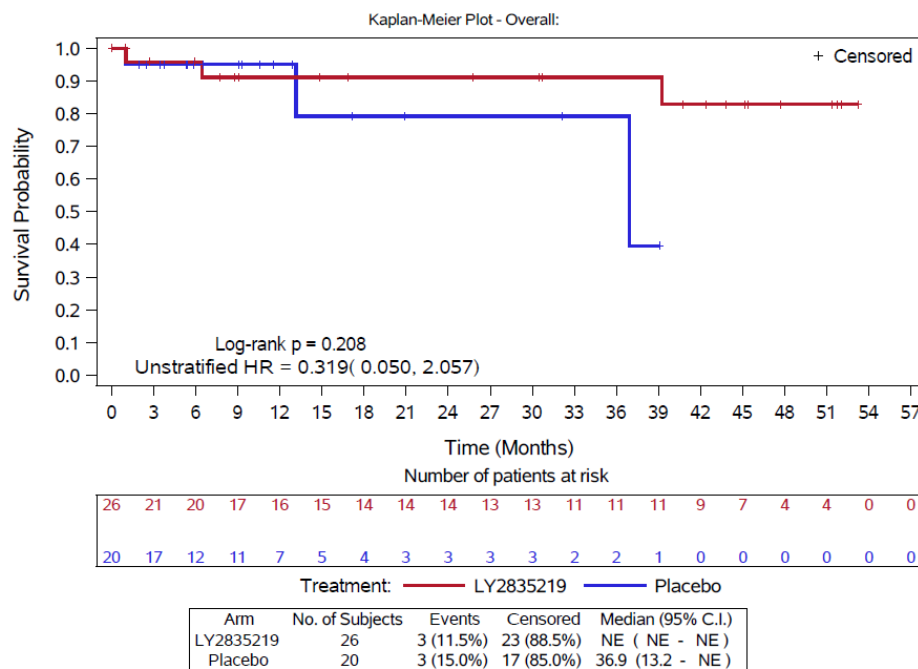


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

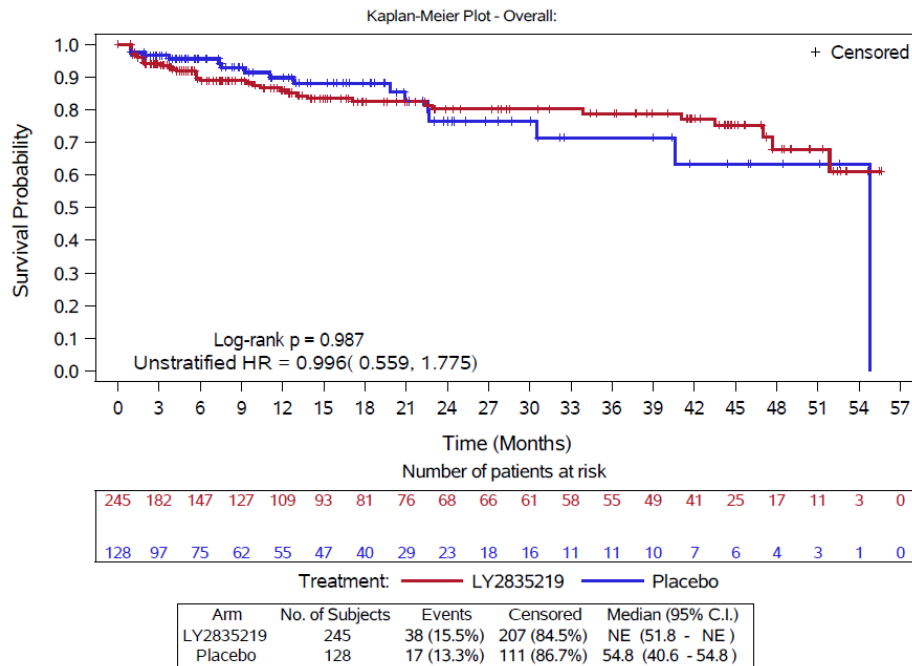


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

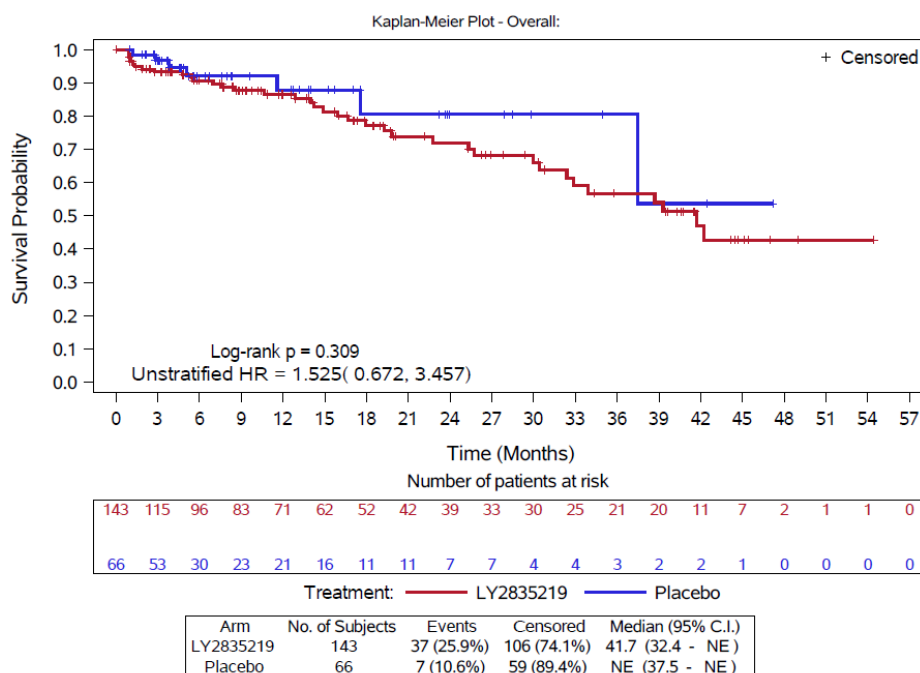


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

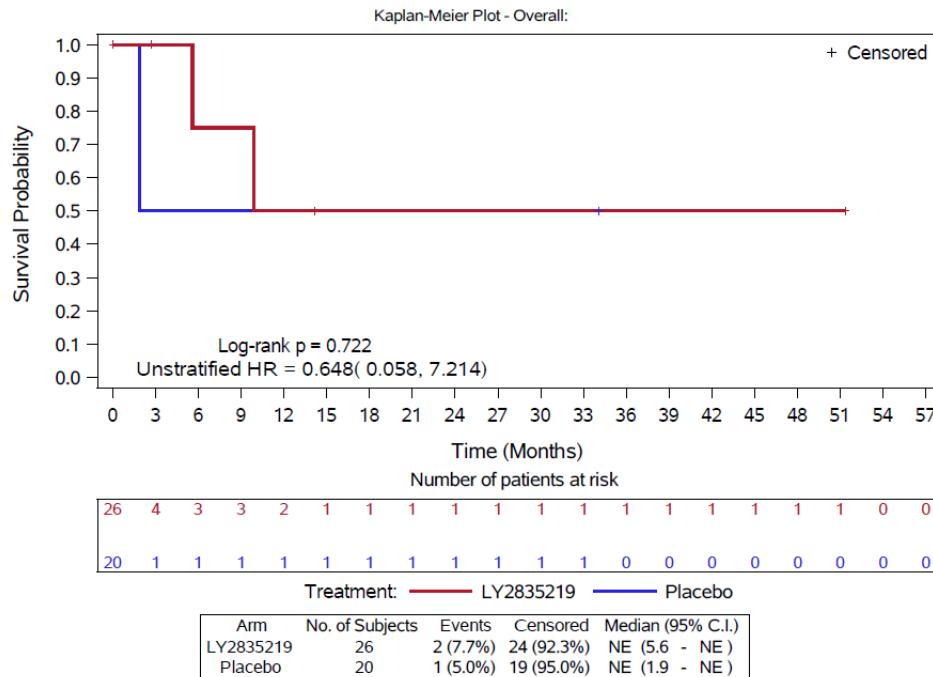


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

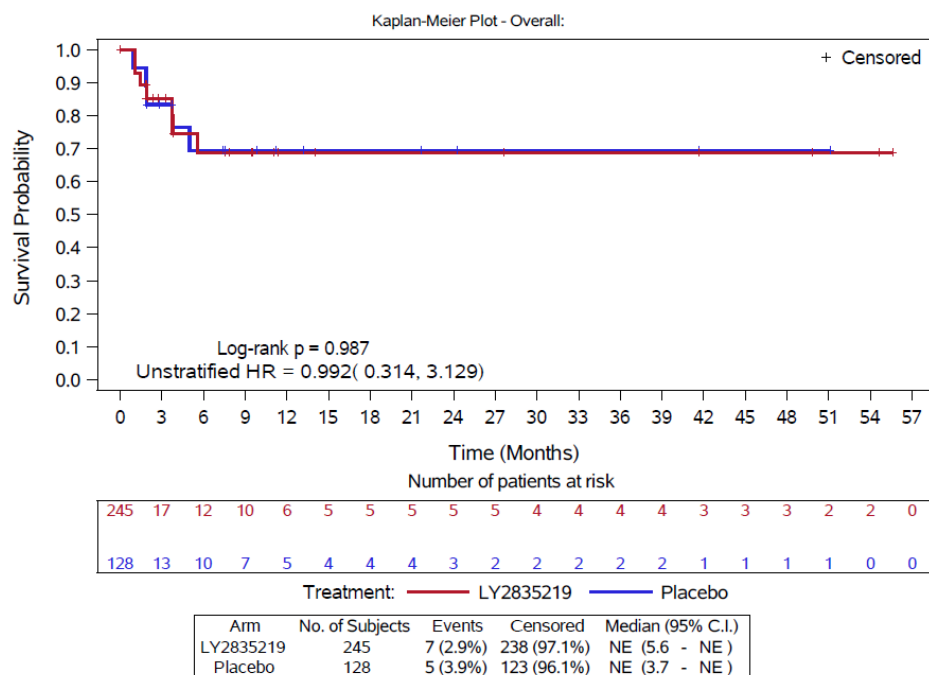


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

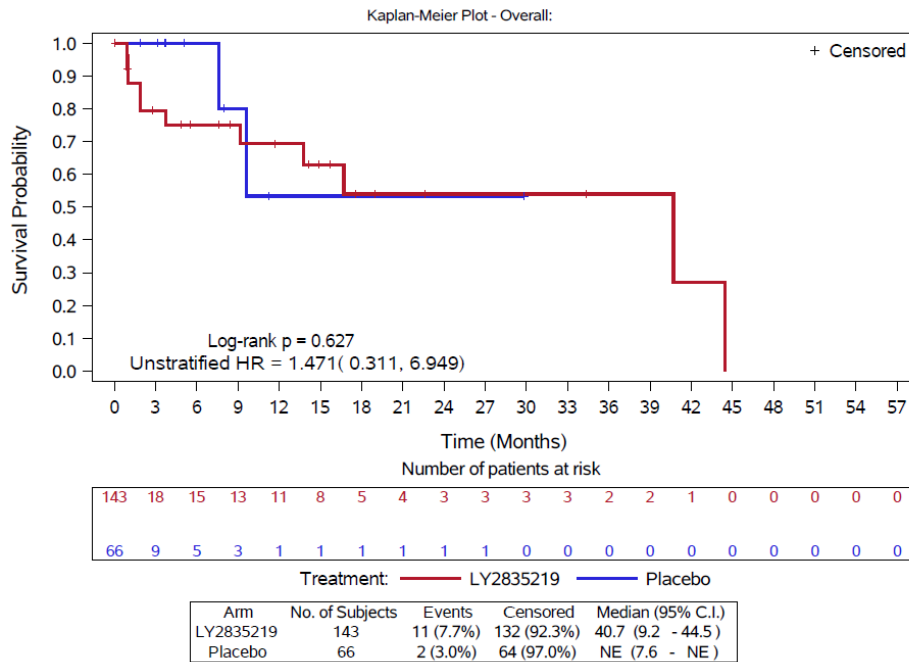


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

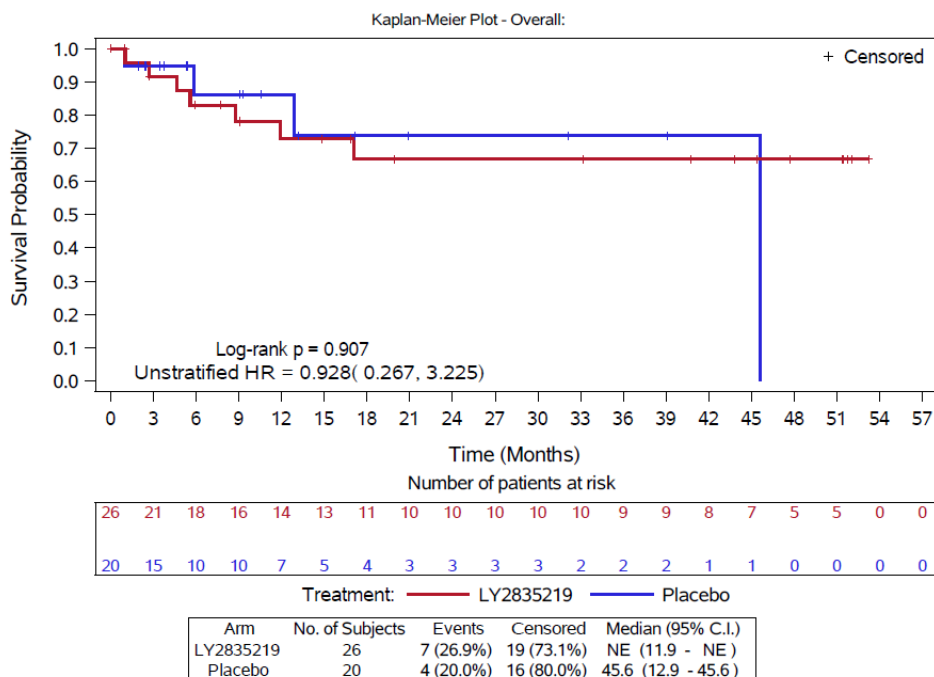


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

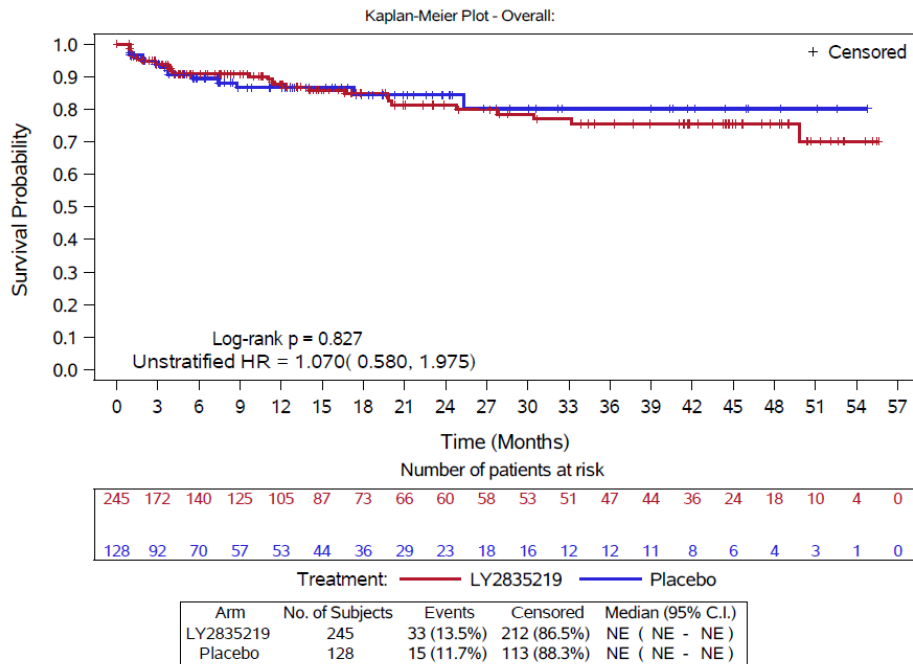


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

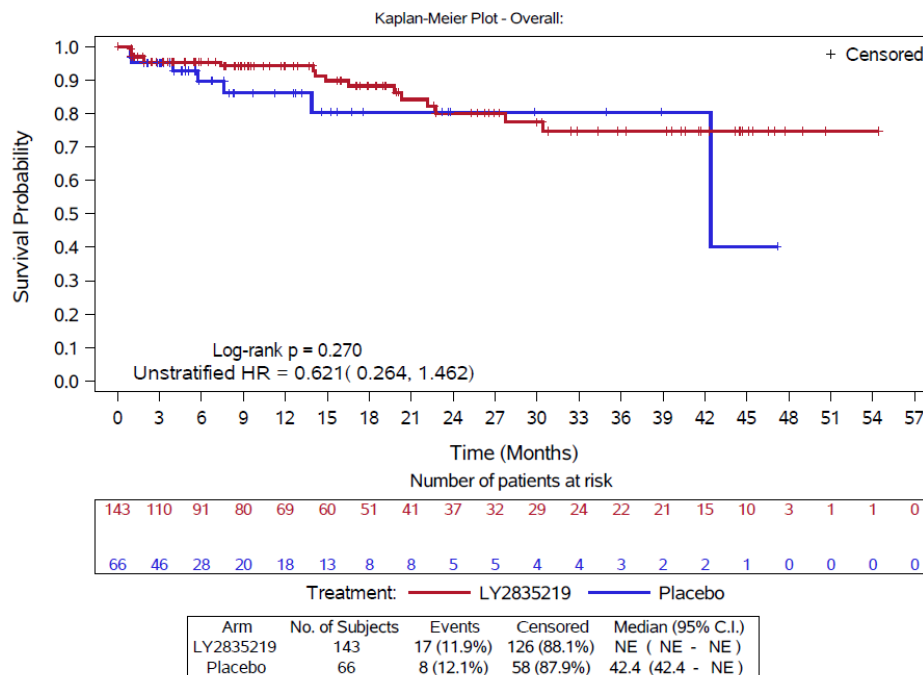


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Anhang 4G-4: Unerwünschte Ereignisse – RCT

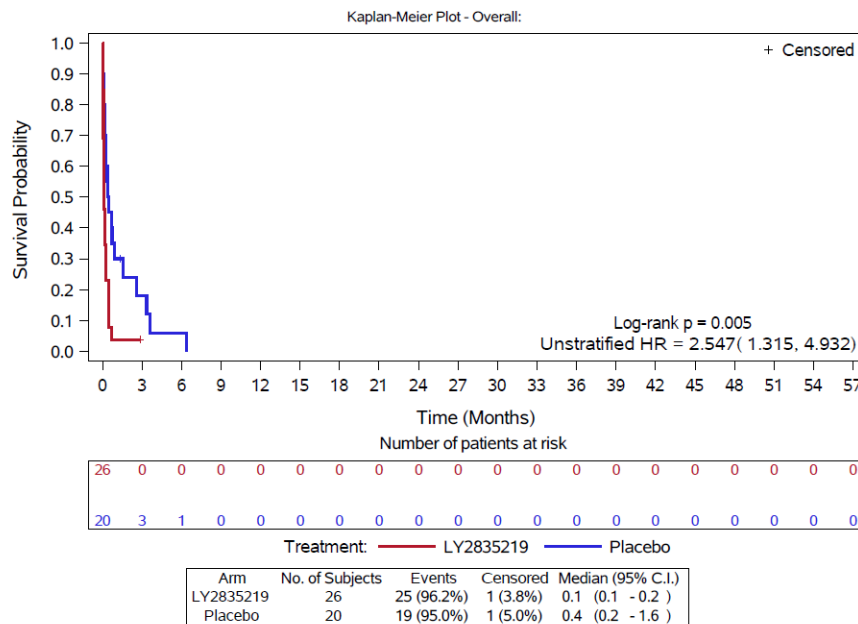


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

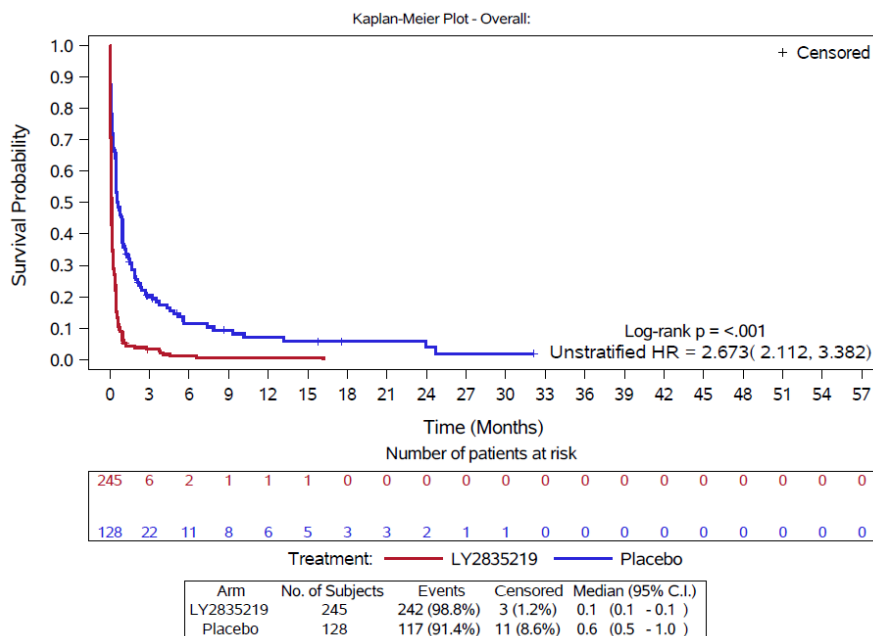


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

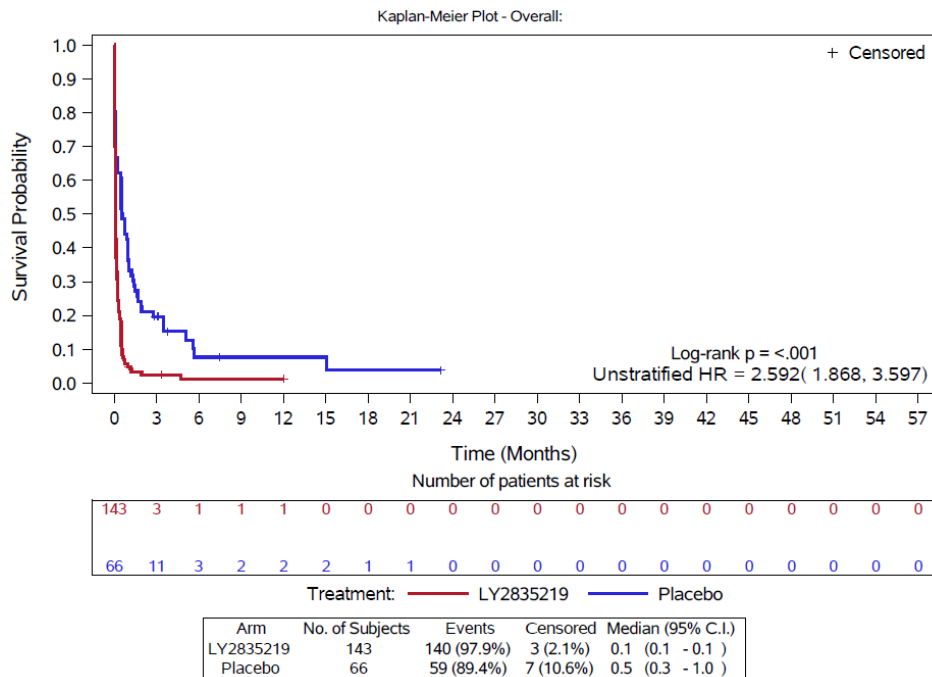


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

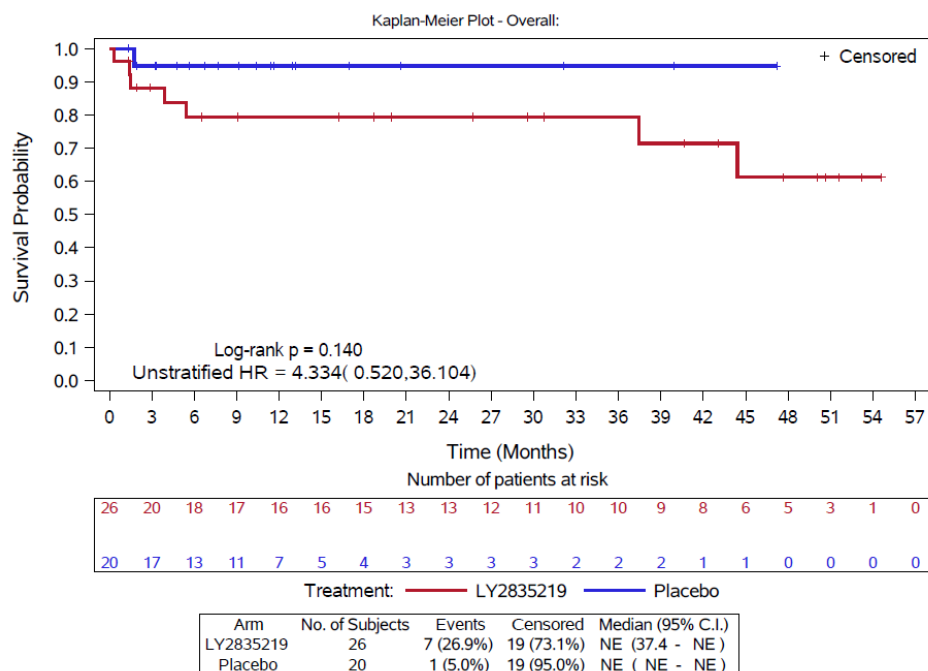


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

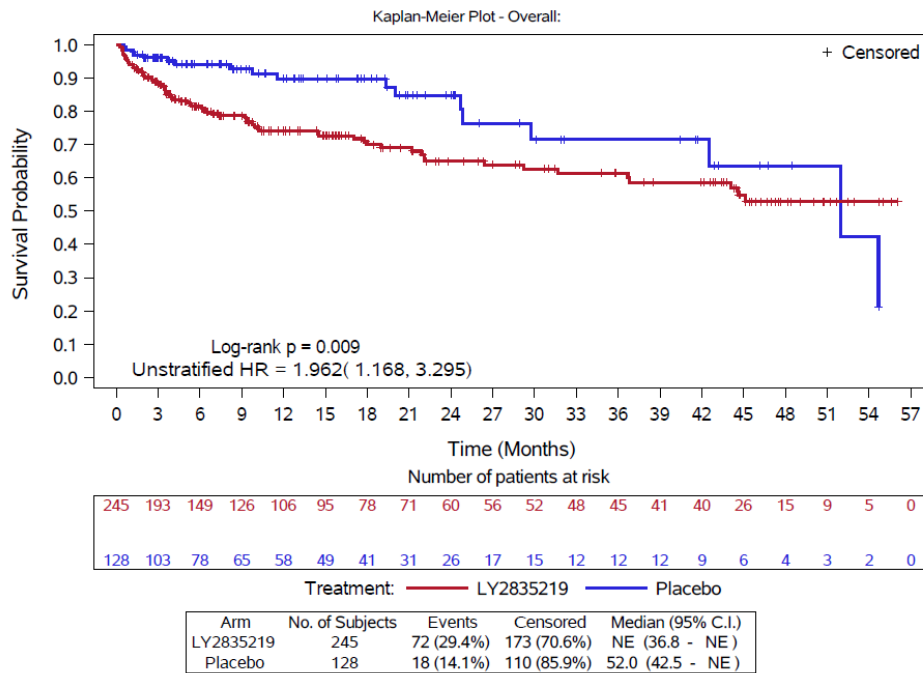


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

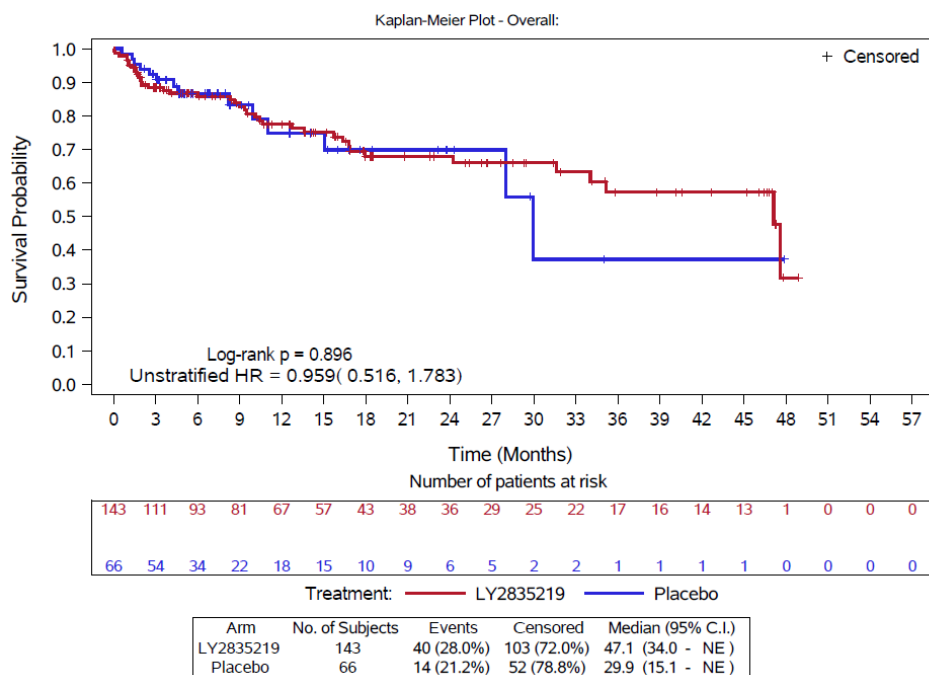


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

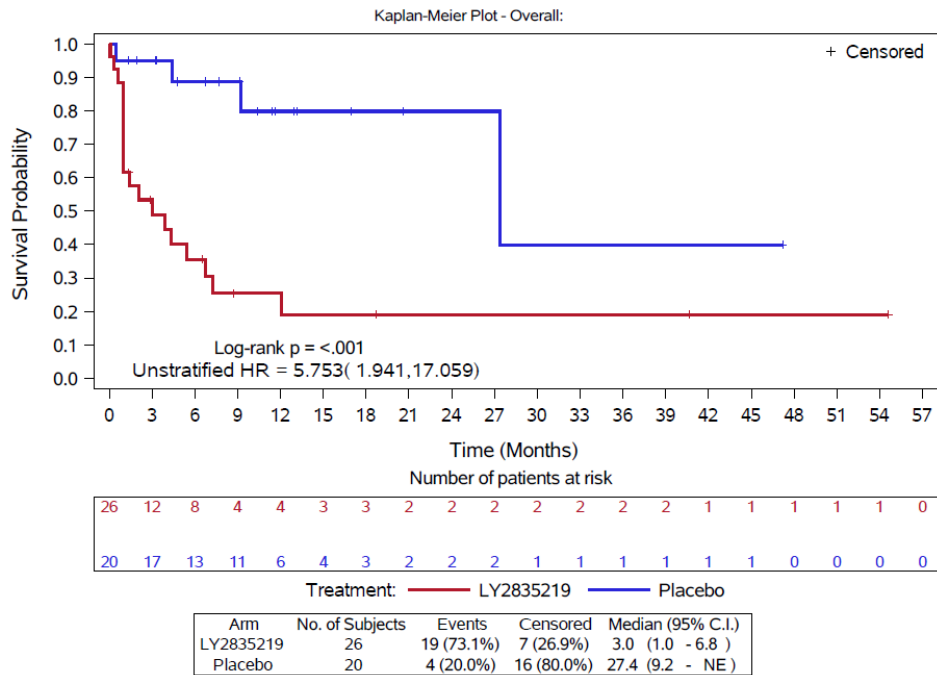


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

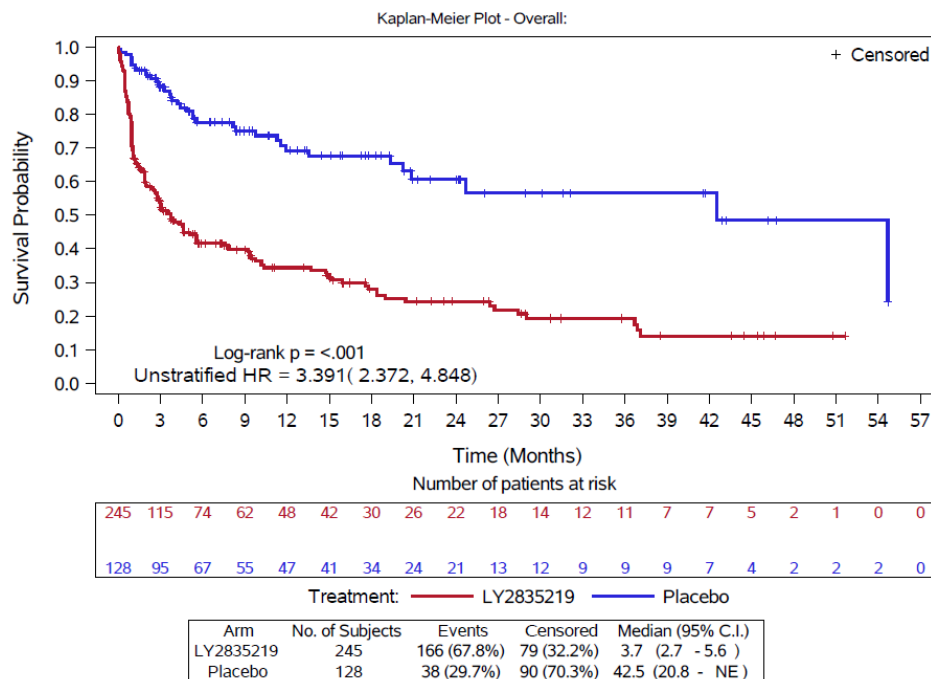


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

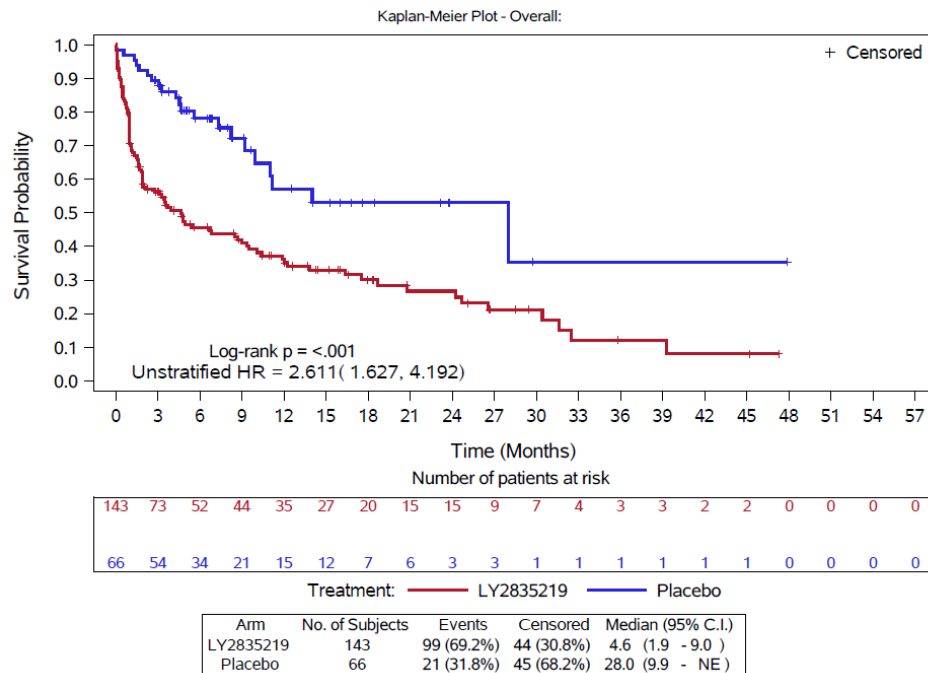


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

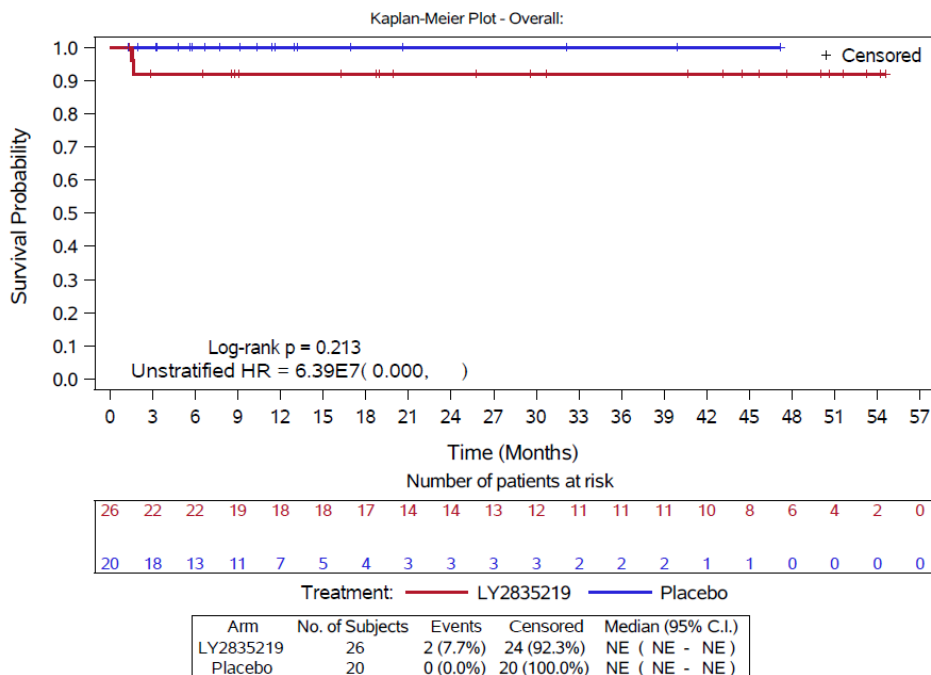


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

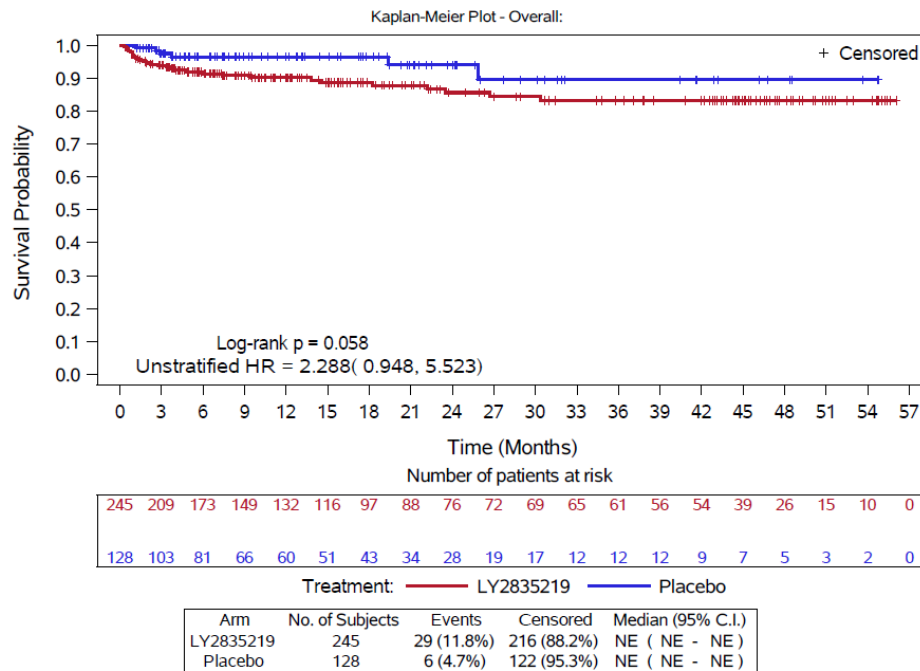


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

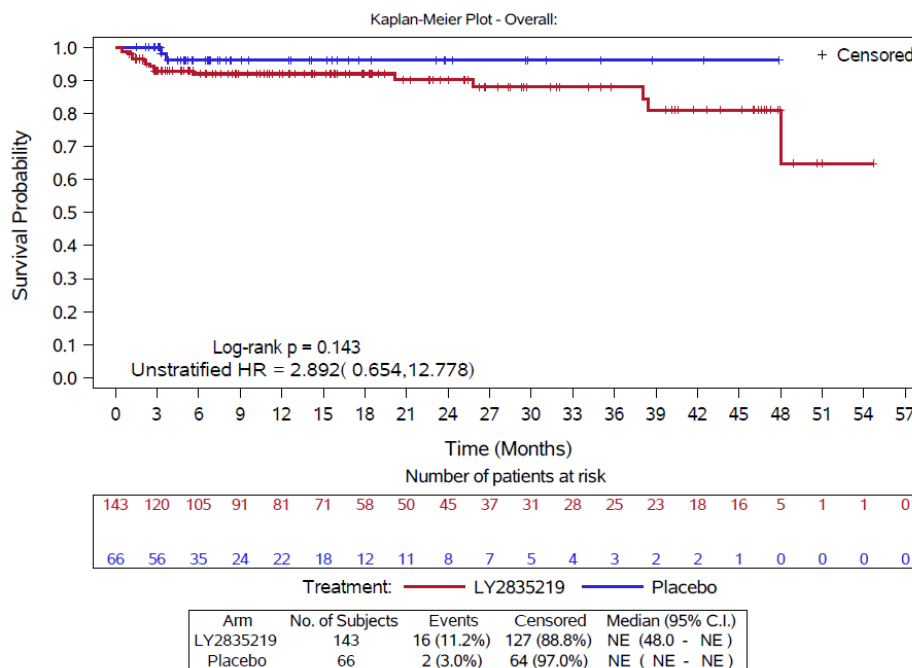


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

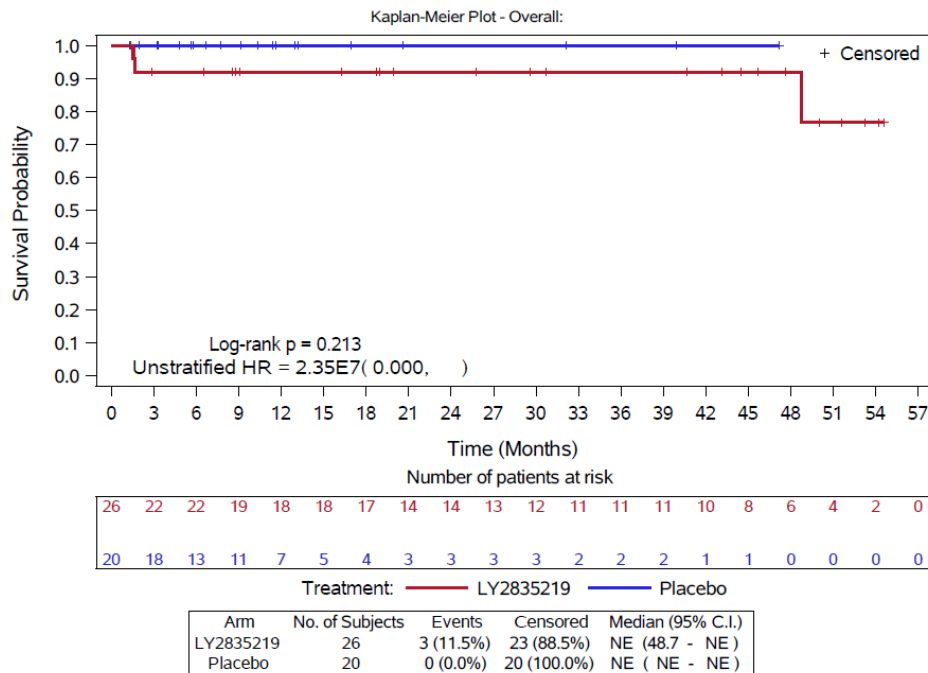


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B2)

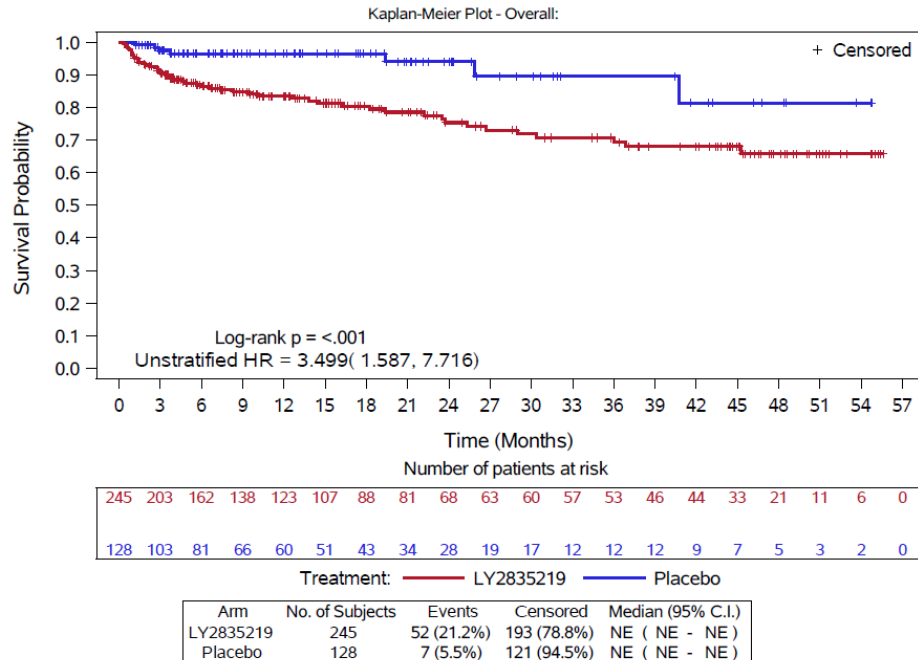


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie, A1)

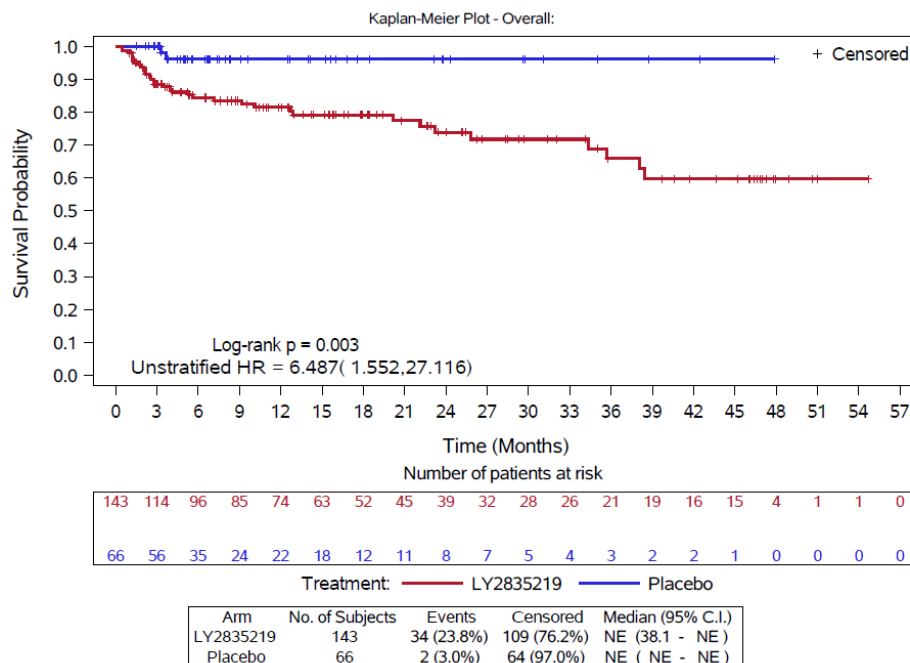
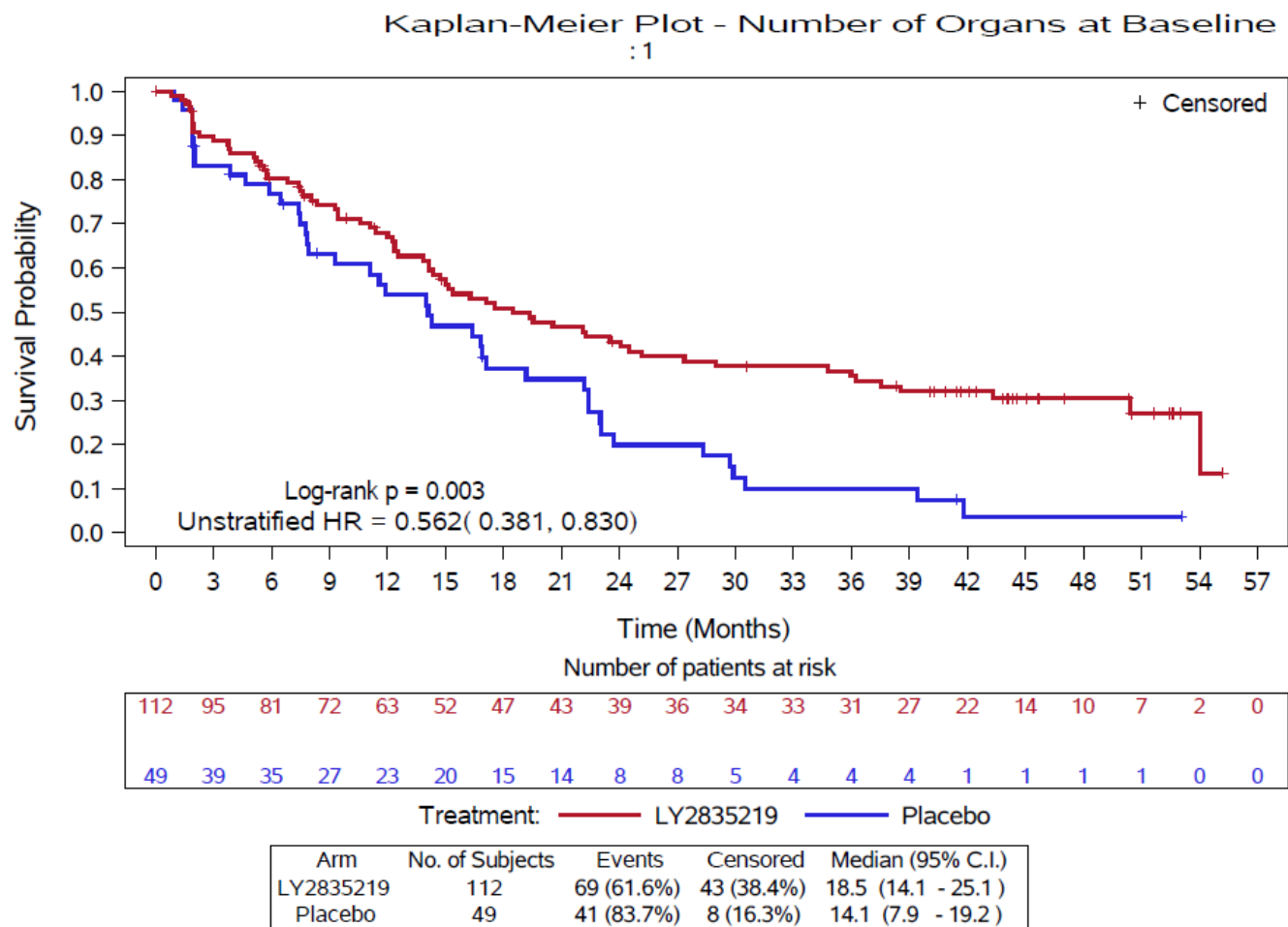


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie, B1)

Anhang 4G-5: Signifikant interagierende Subgruppen – RCT

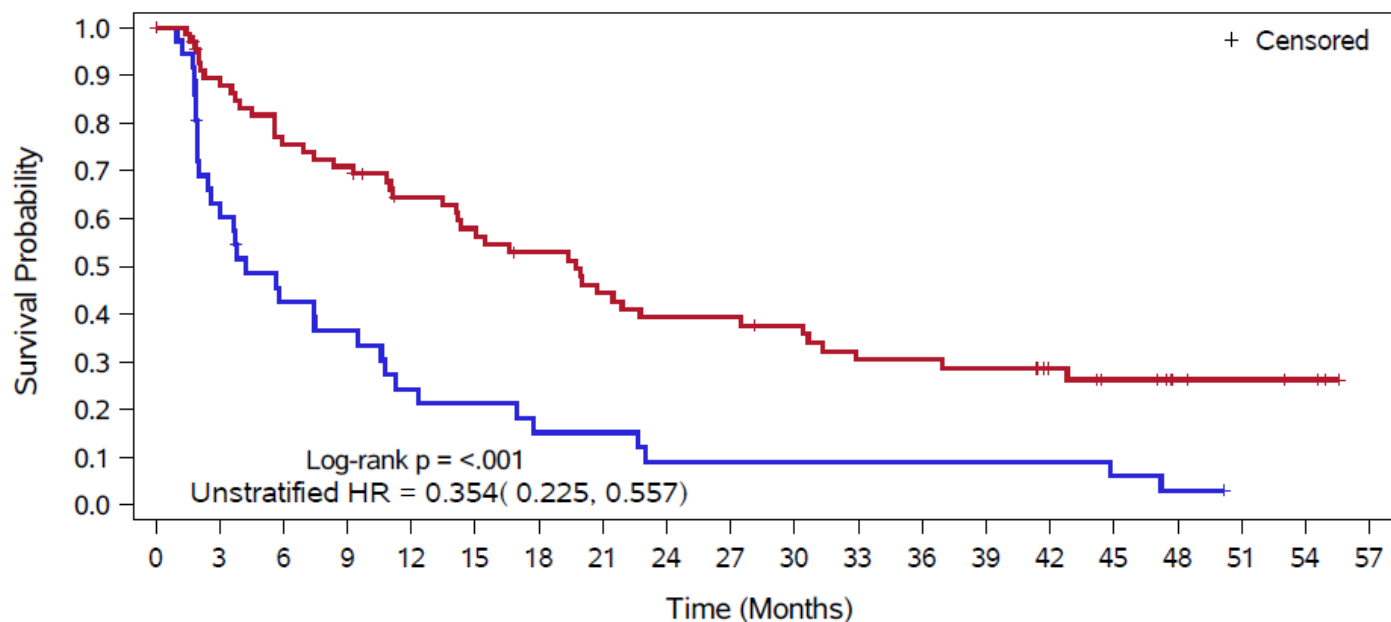
Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



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

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline :2



Number of patients at risk

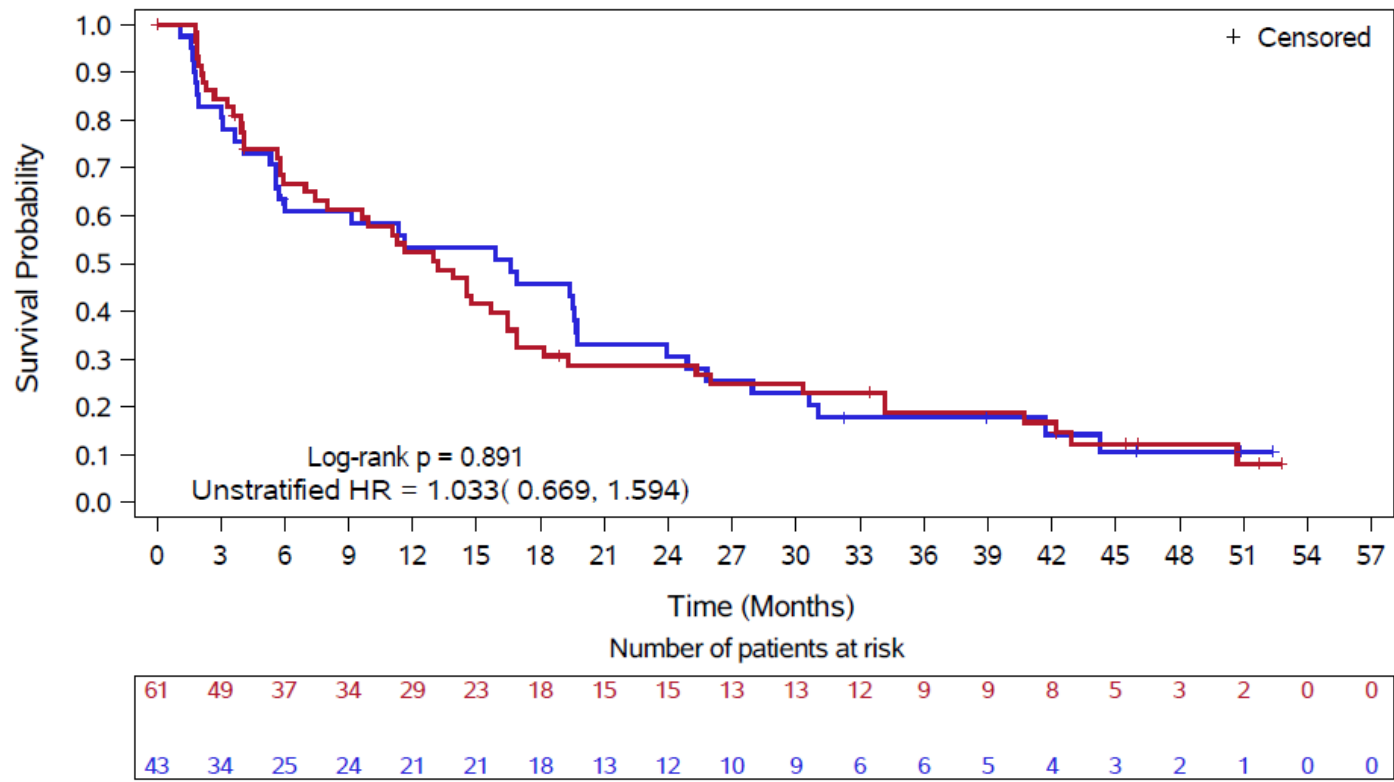
73	57	49	46	39	35	31	26	23	23	21	17	17	16	12	9	5	4	3	0
36	21	14	12	8	7	5	5	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0

Treatment: — LY2835219 — Placebo

Arm	No. of Subjects	Events	Censored	Median (95% C.I.)
LY2835219	73	45 (61.6%)	28 (38.4%)	19.7 (13.4 - 27.5)
Placebo	36	33 (91.7%)	3 (8.3%)	4.2 (2.5 - 9.5)

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline : 3+

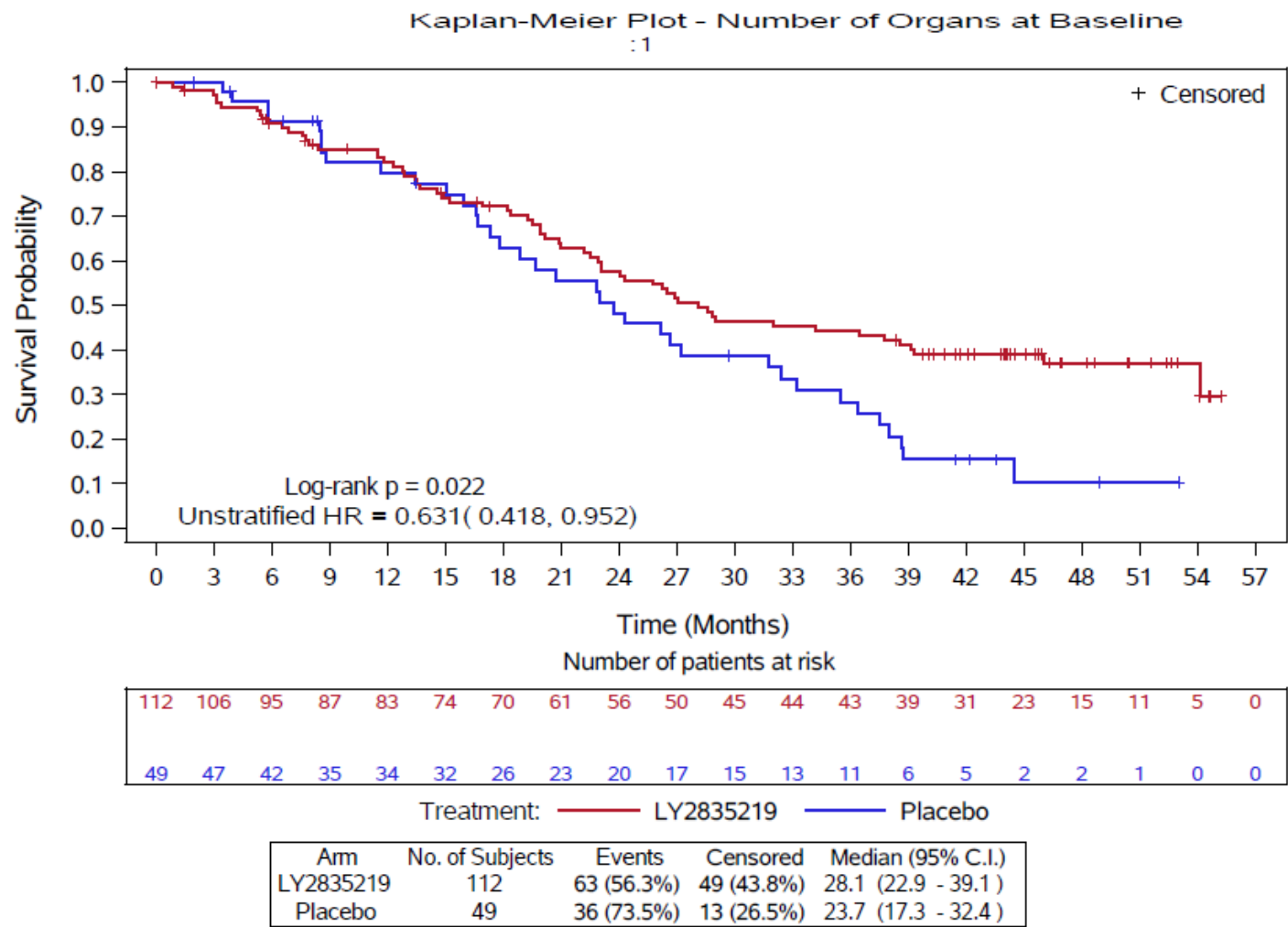


Treatment: — LY2835219 — Placebo

Arm	No. of Subjects	Events	Censored	Median (95% C.I.)
LY2835219	61	49 (80.3%)	12 (19.7%)	13.2 (7.4 - 16.5)
Placebo	43	35 (81.4%)	8 (18.6%)	16.6 (5.6 - 19.8)

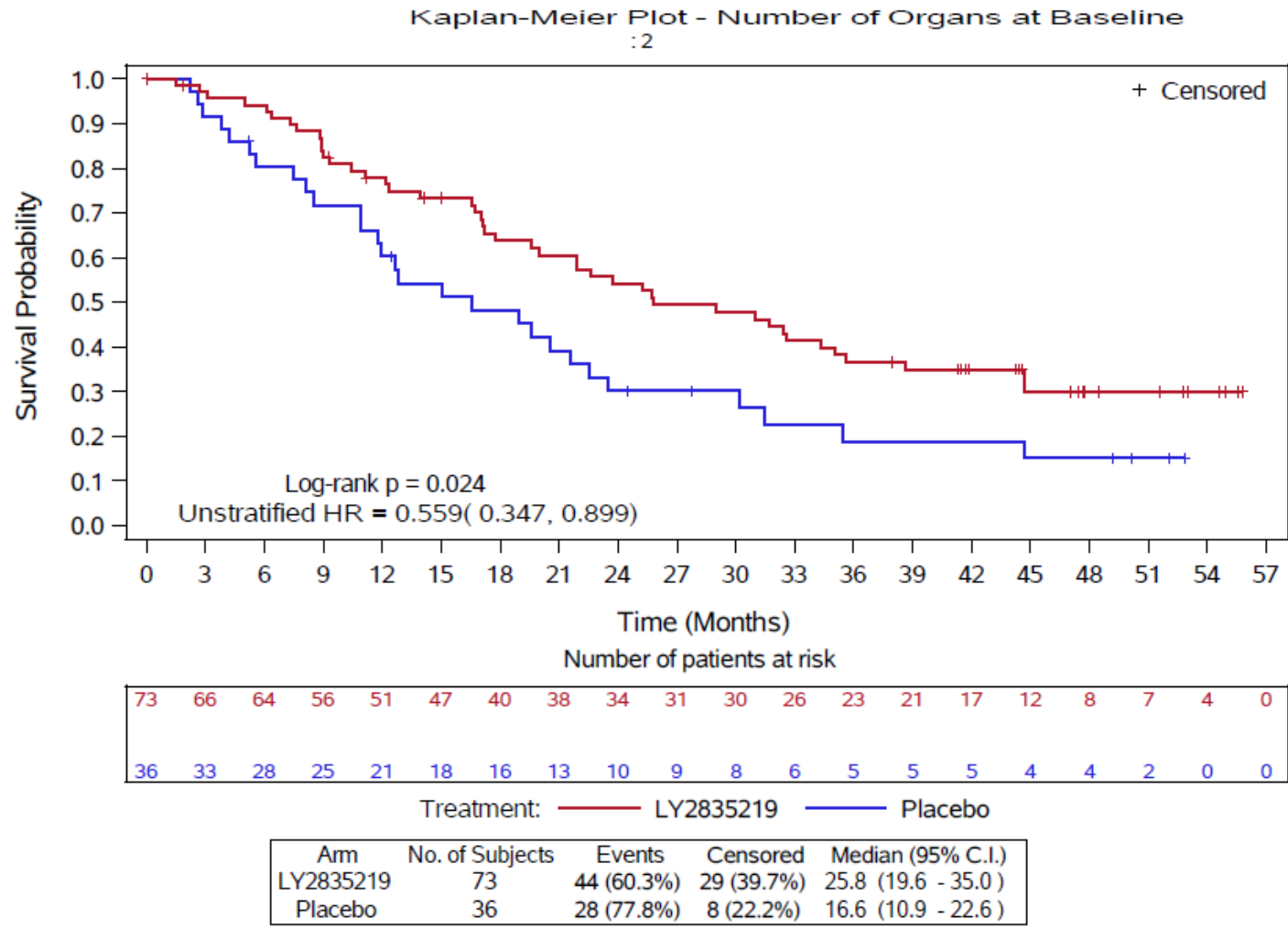
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of PFS2: time to discontinuation date of next line or death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

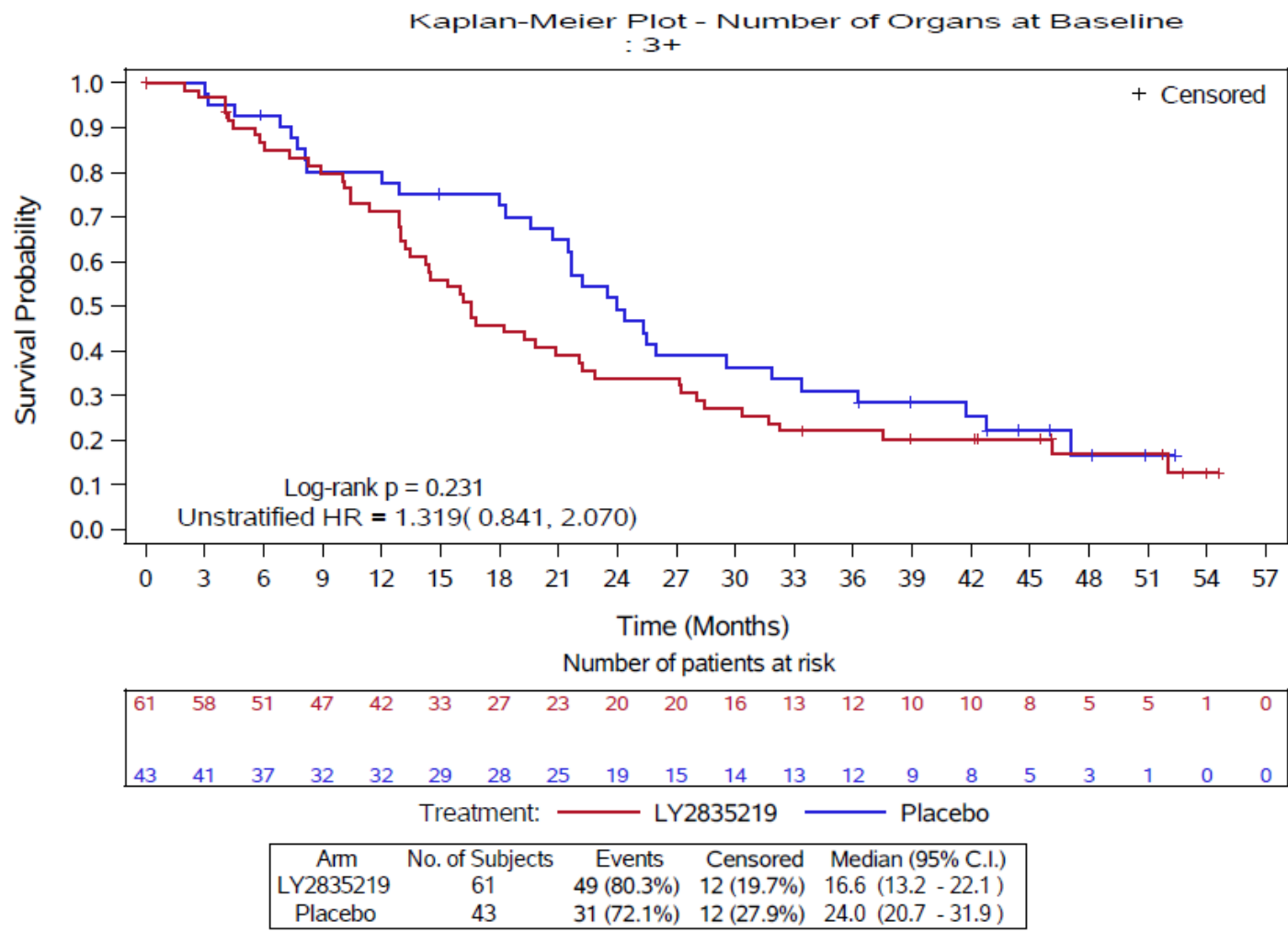


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of PFS2: time to discontinuation date of next line or death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

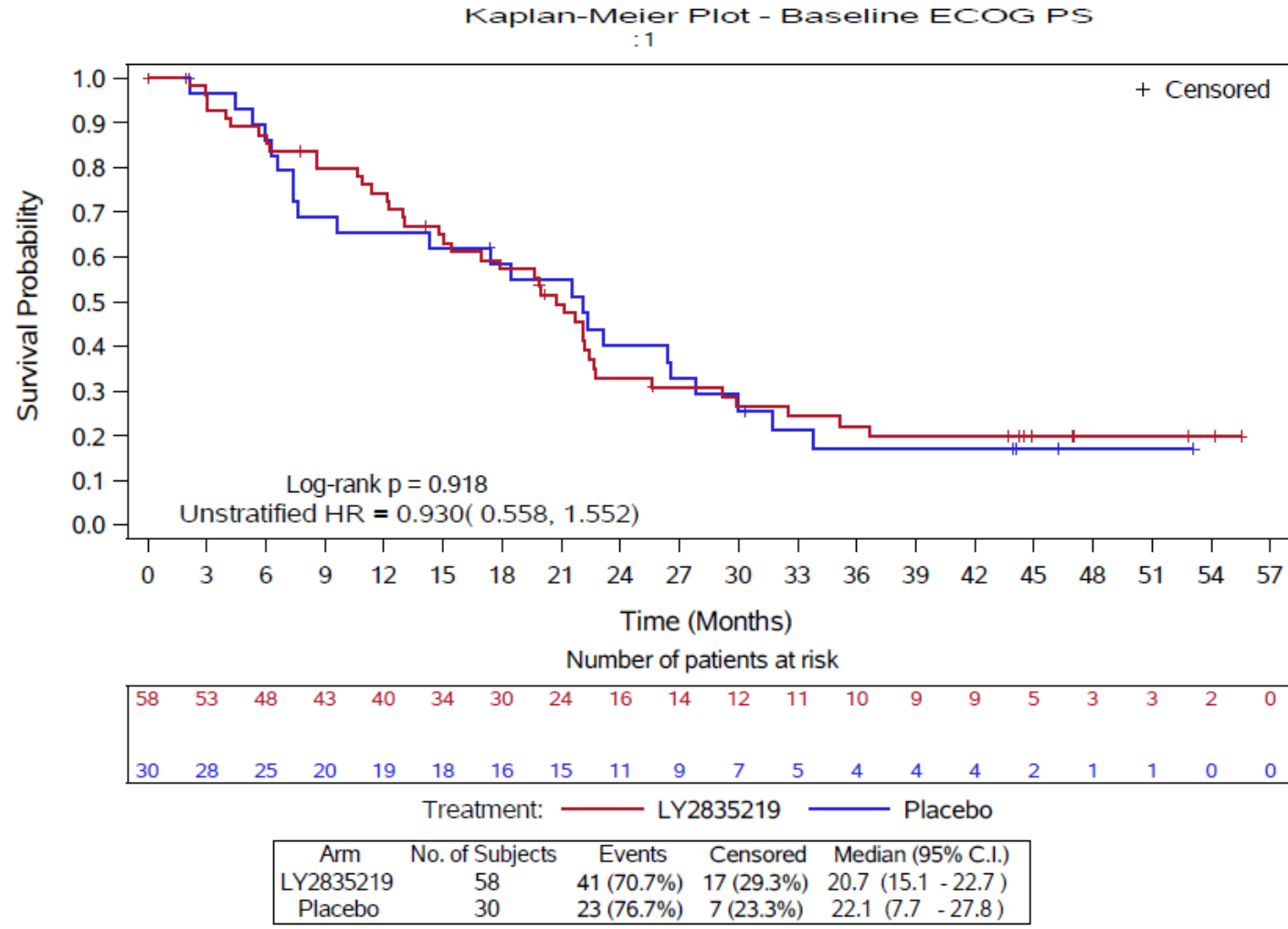


Kaplan-Meier Plot of PFS2: time to discontinuation date of next line or death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



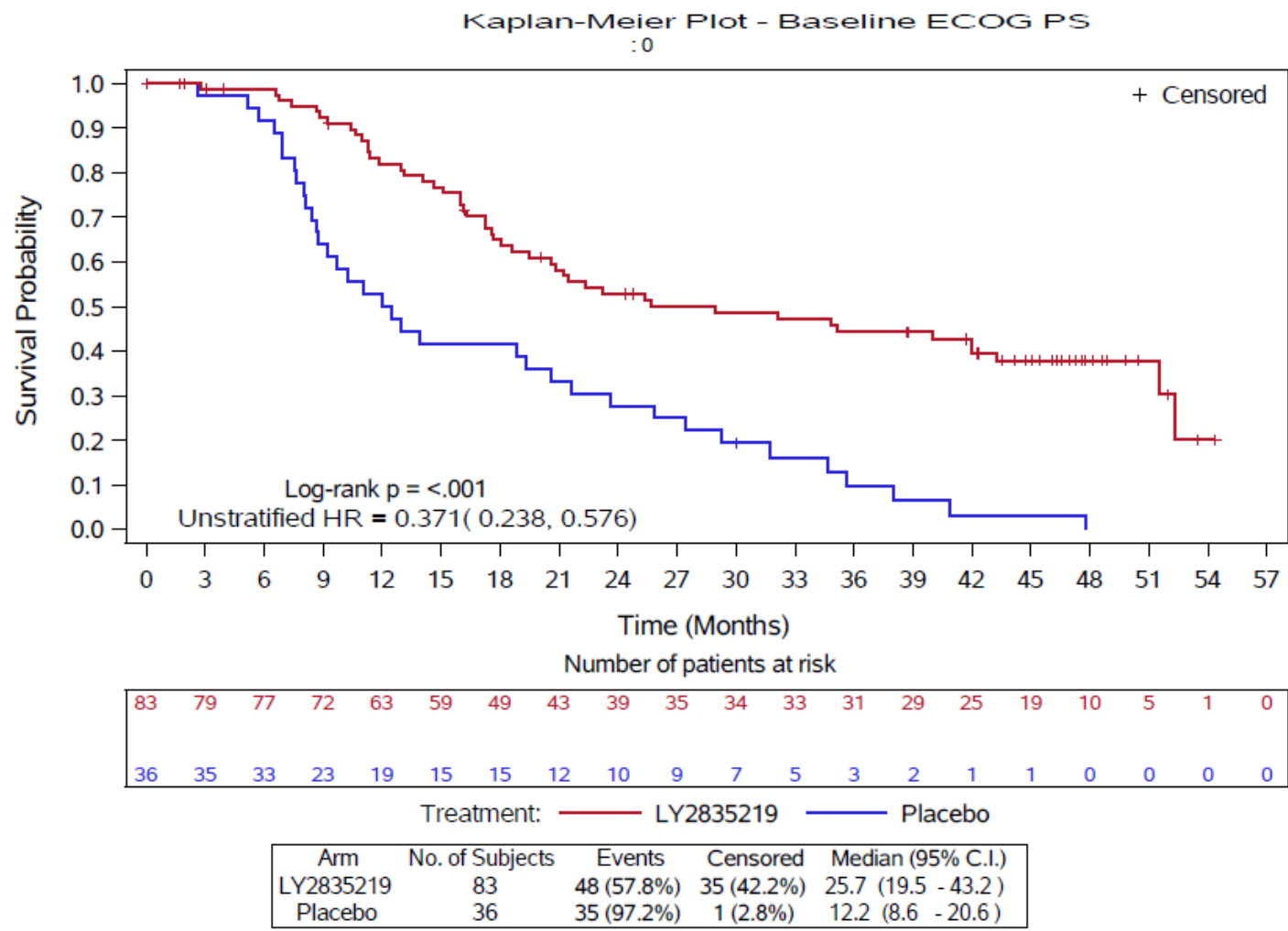
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of PFS2: time to discontinuation date of next line or death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

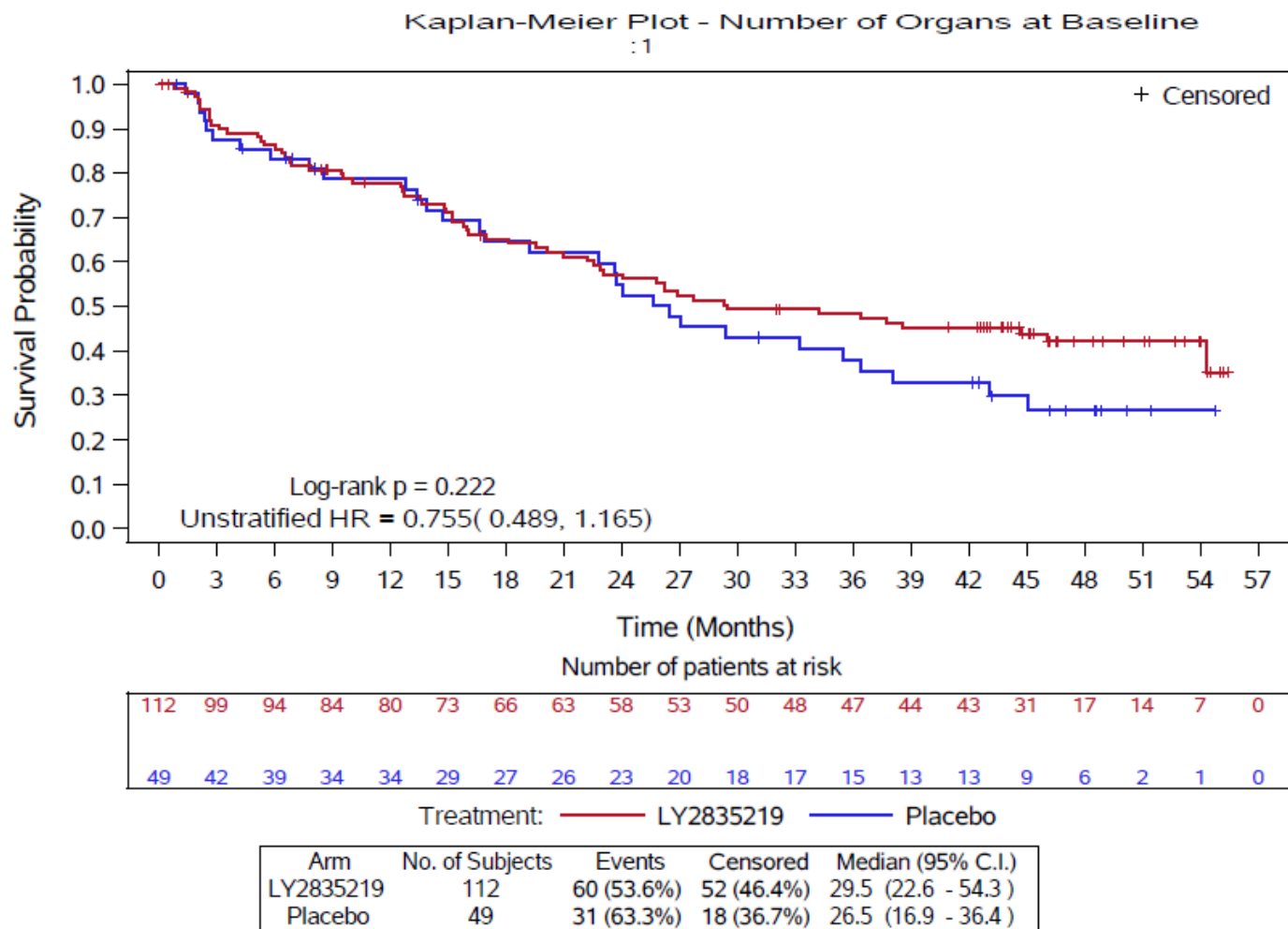


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of PFS2: time to discontinuation date of next line or death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

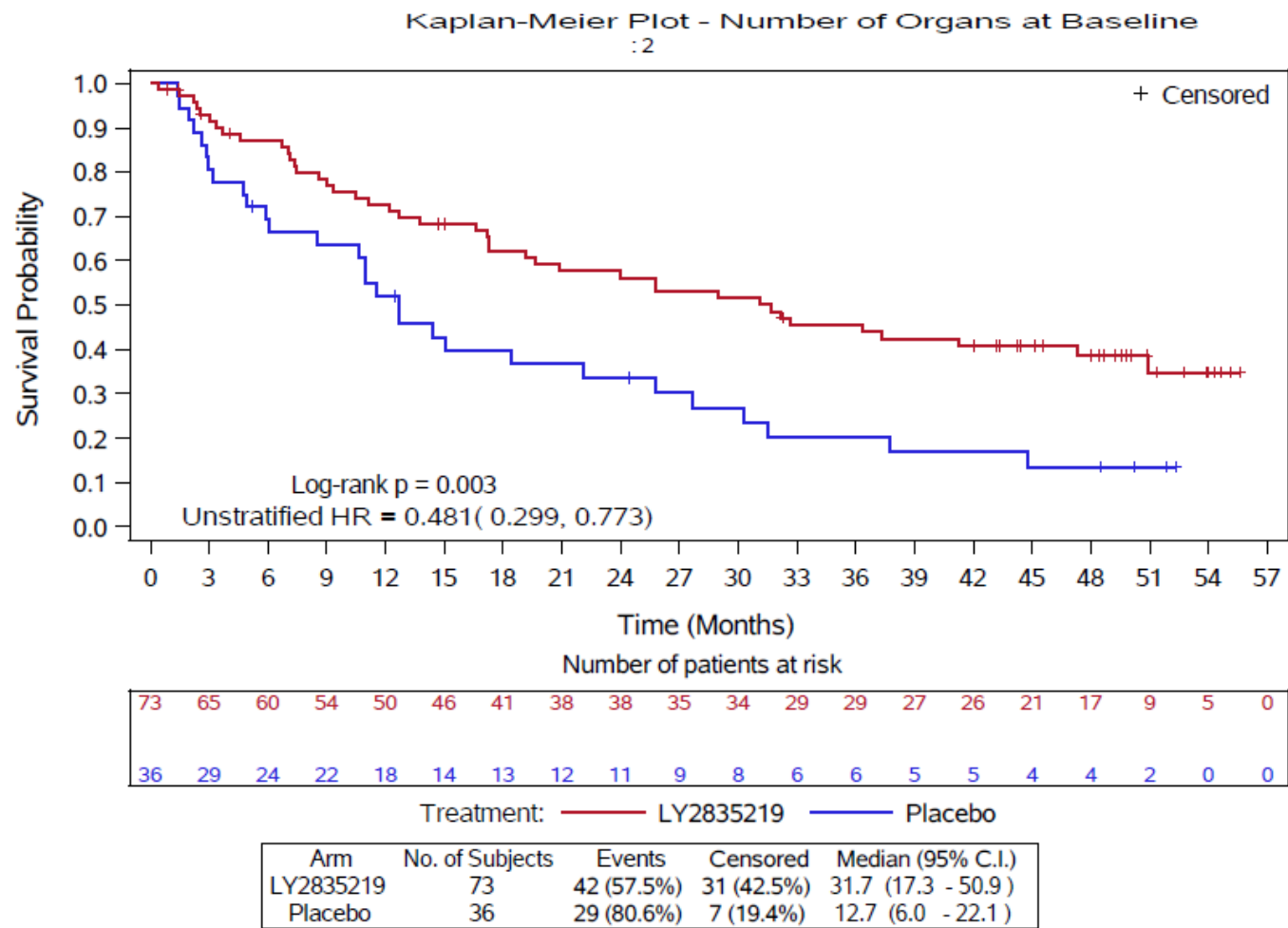


Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

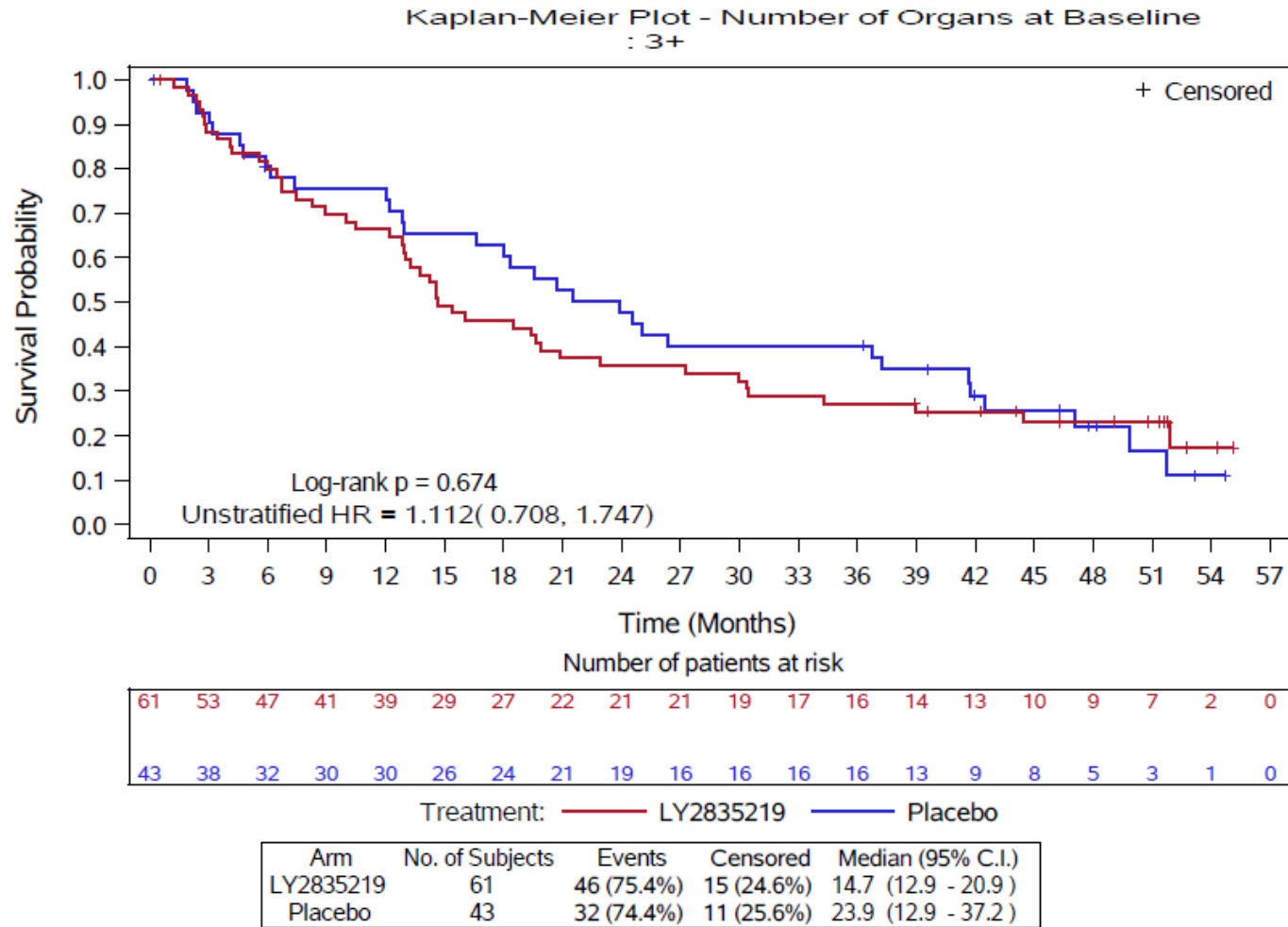


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

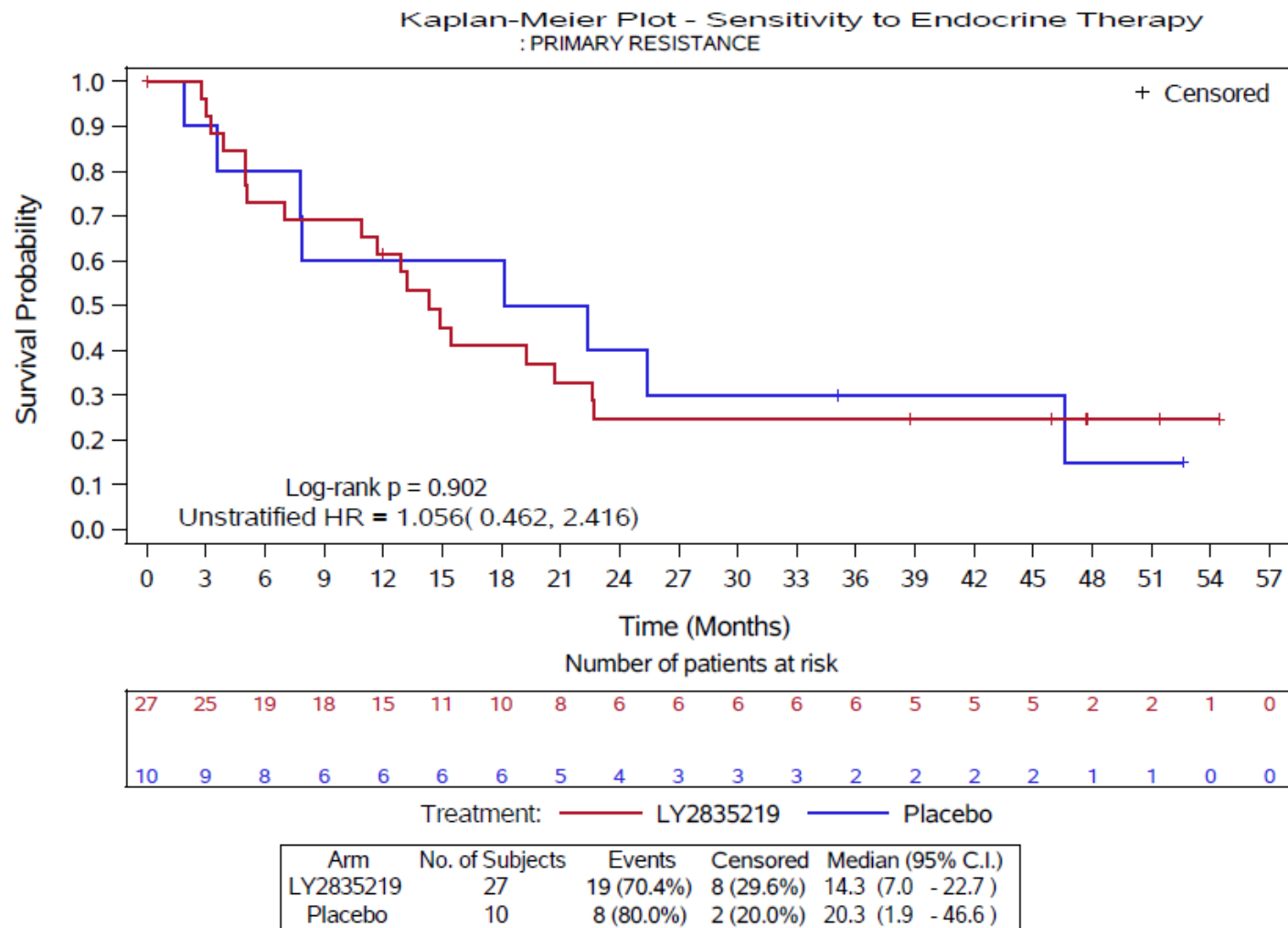
Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

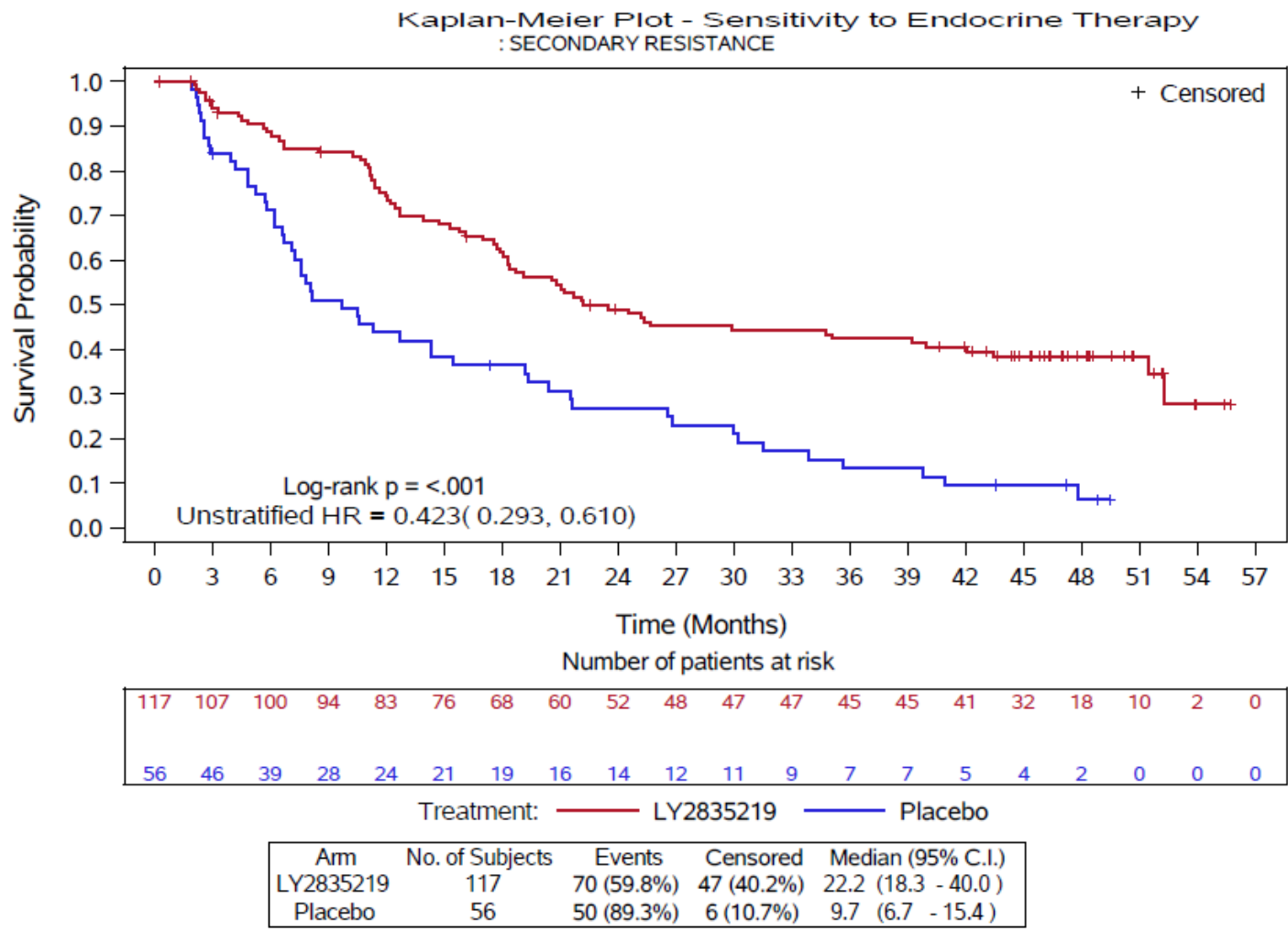


Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



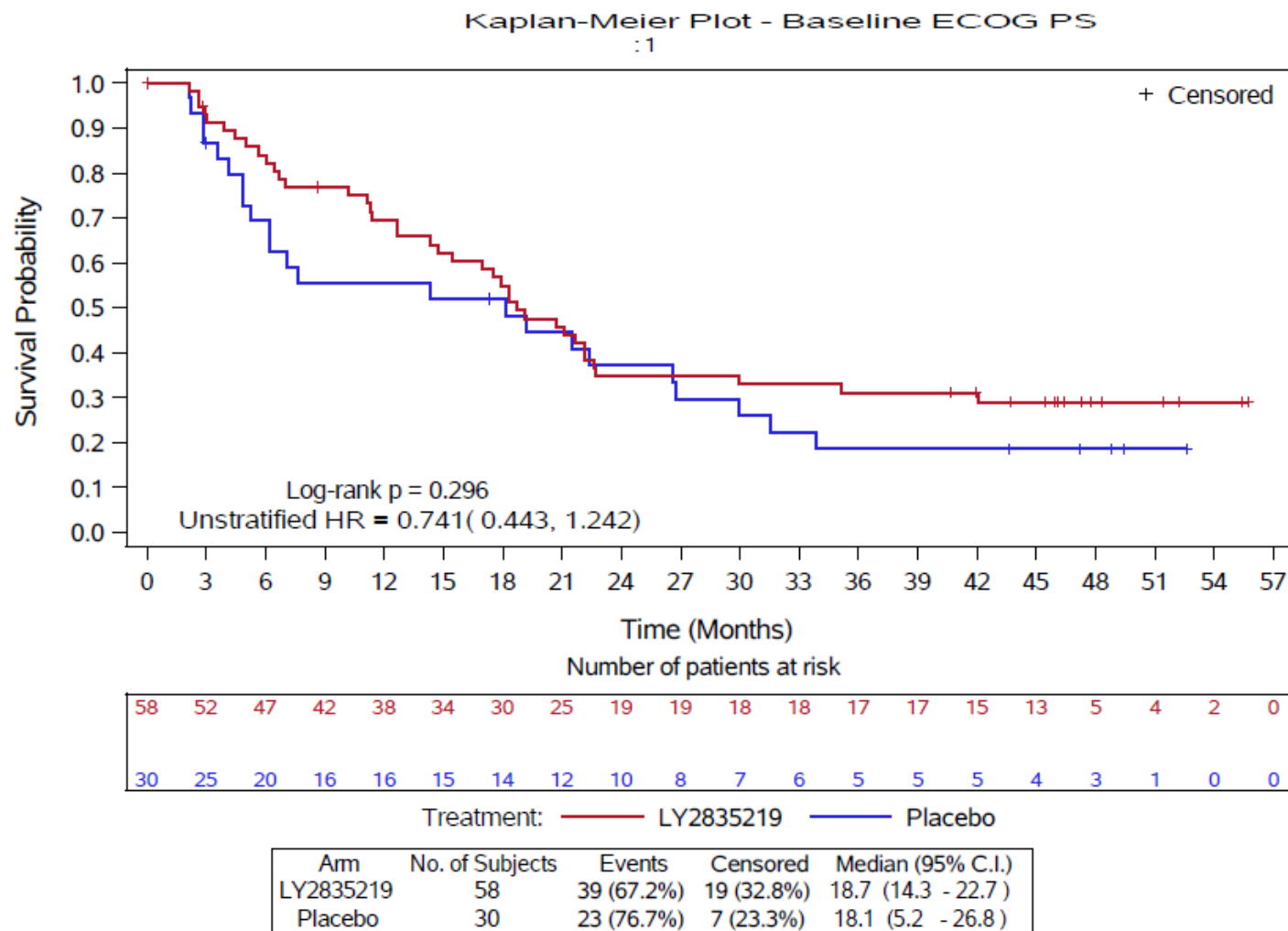
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



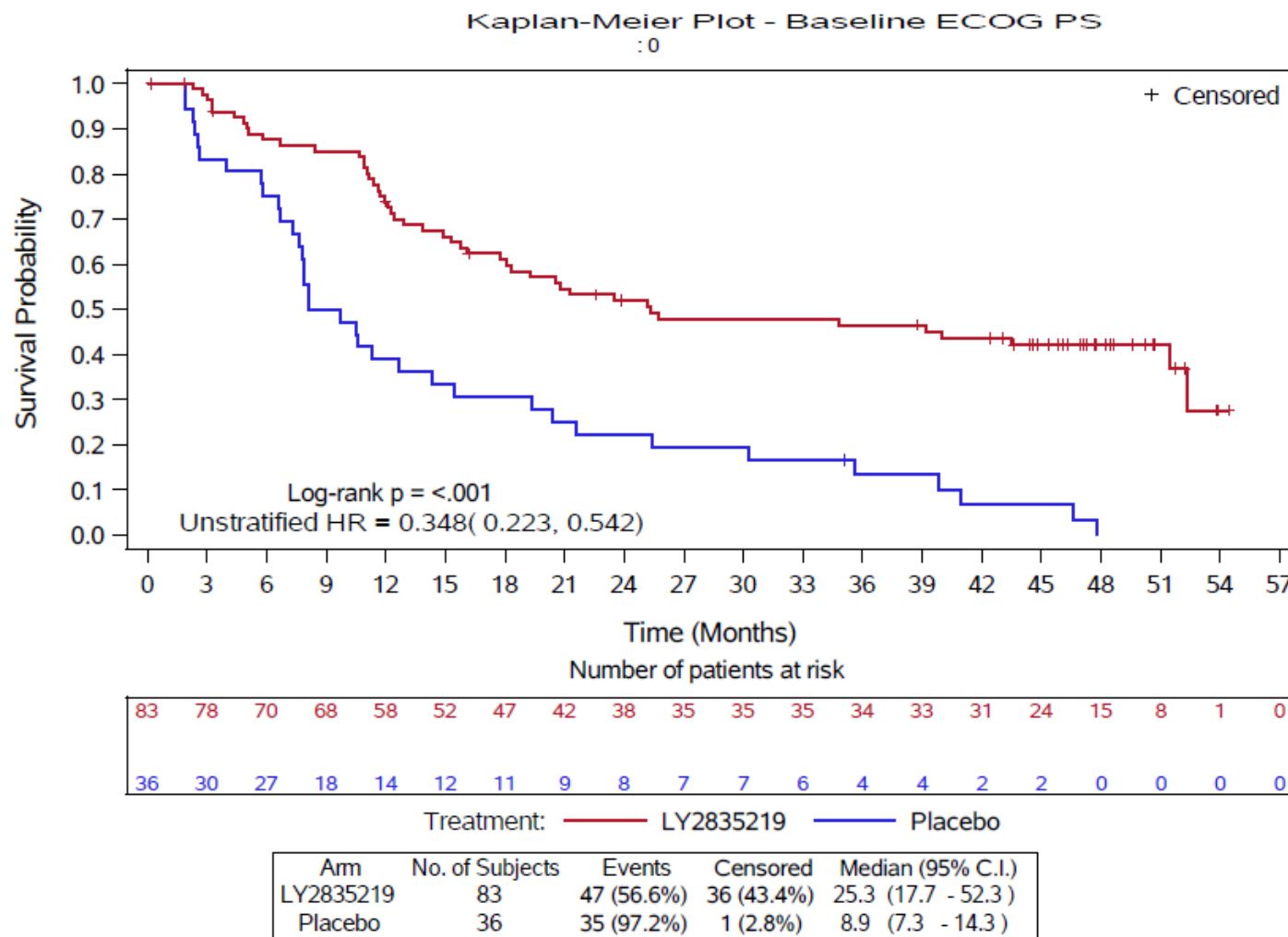
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



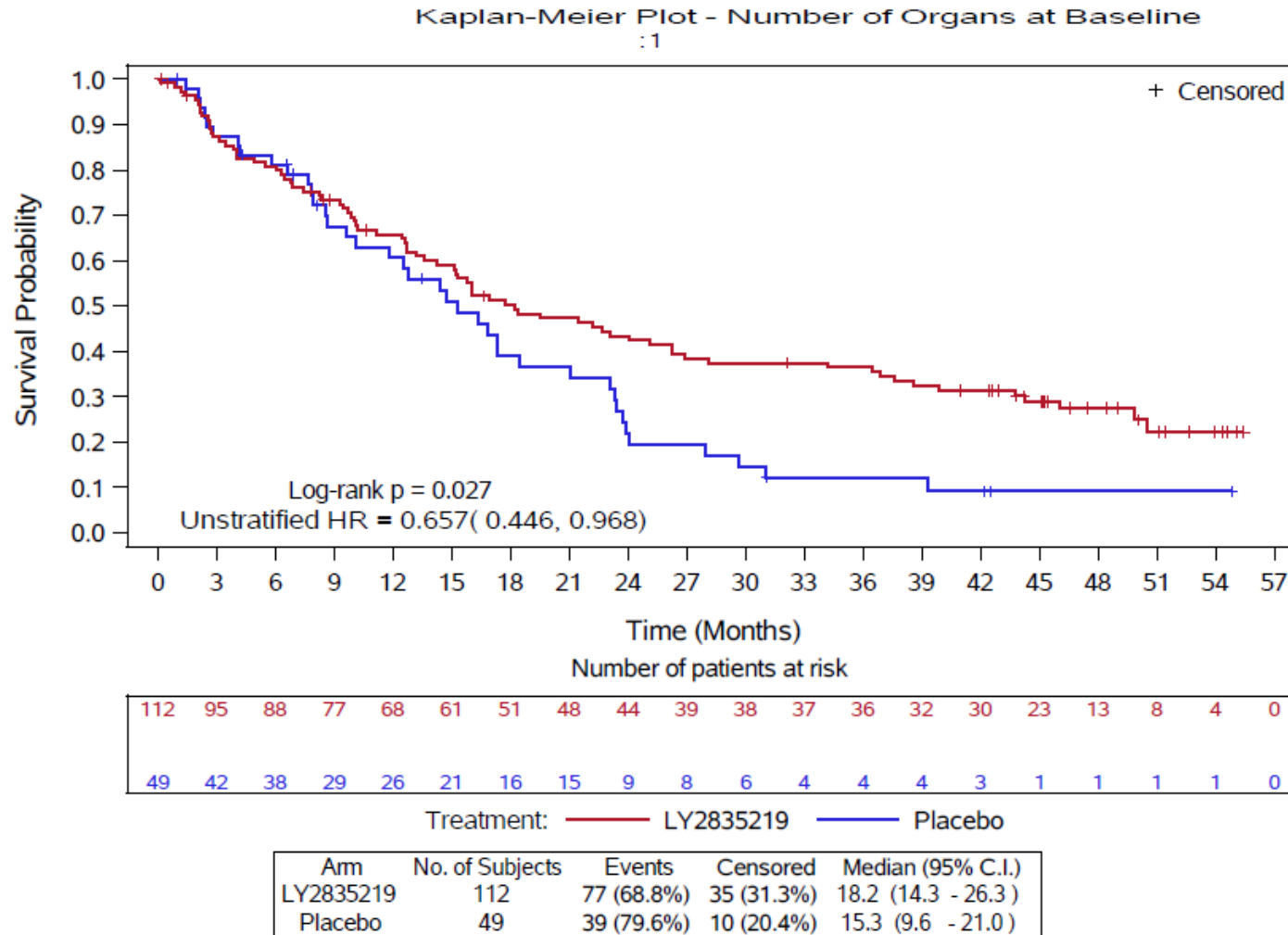
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



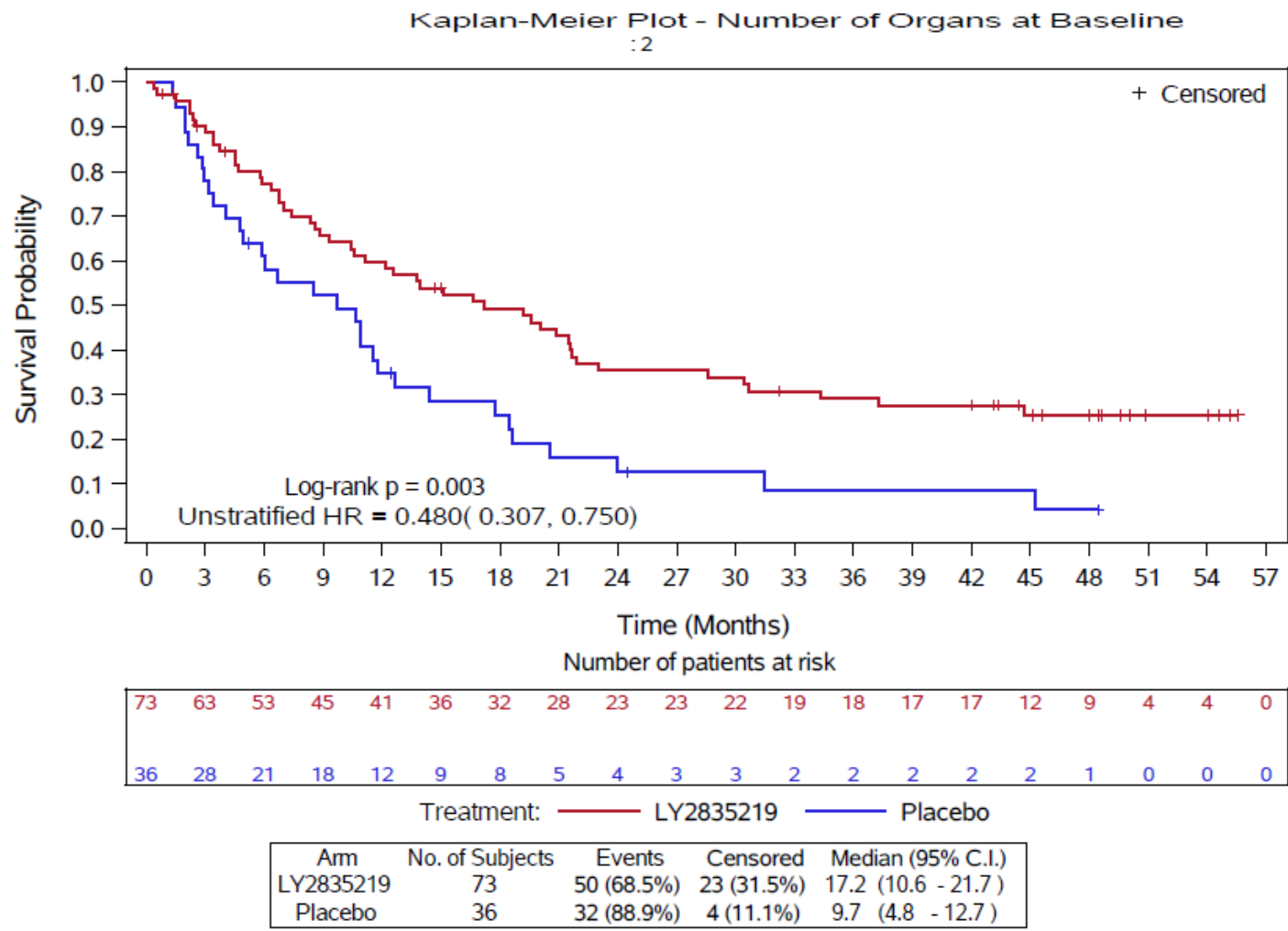
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



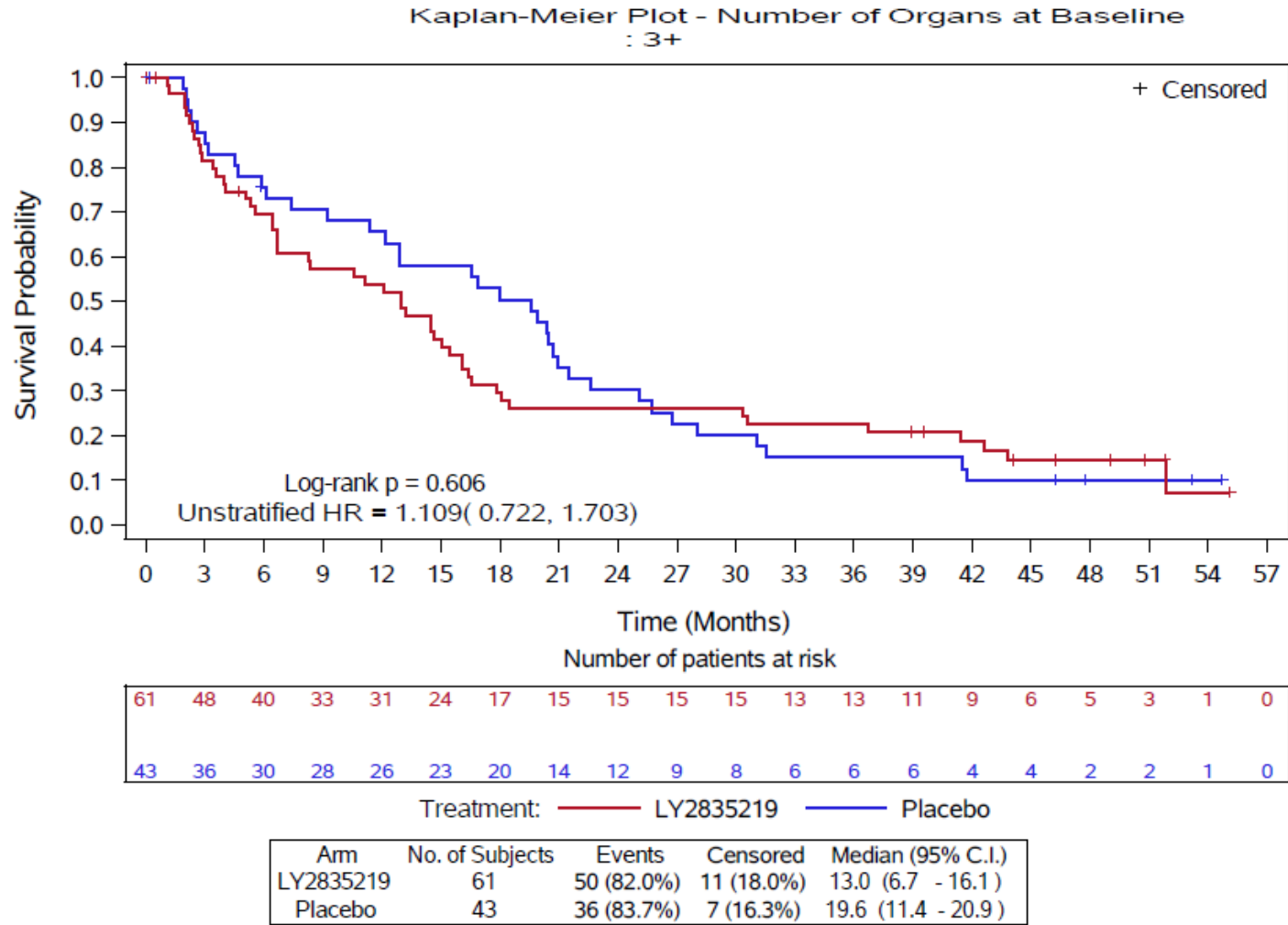
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



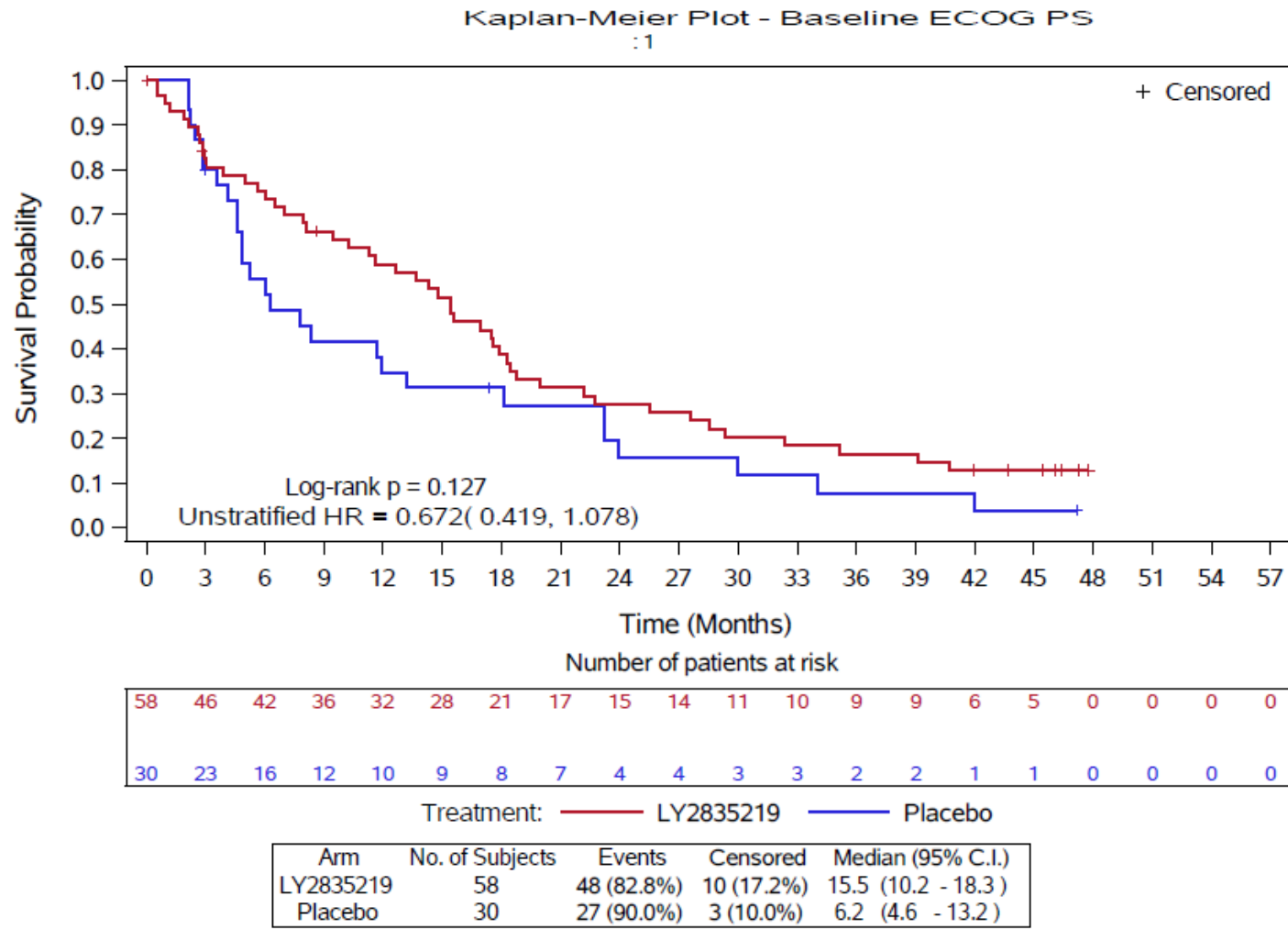
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

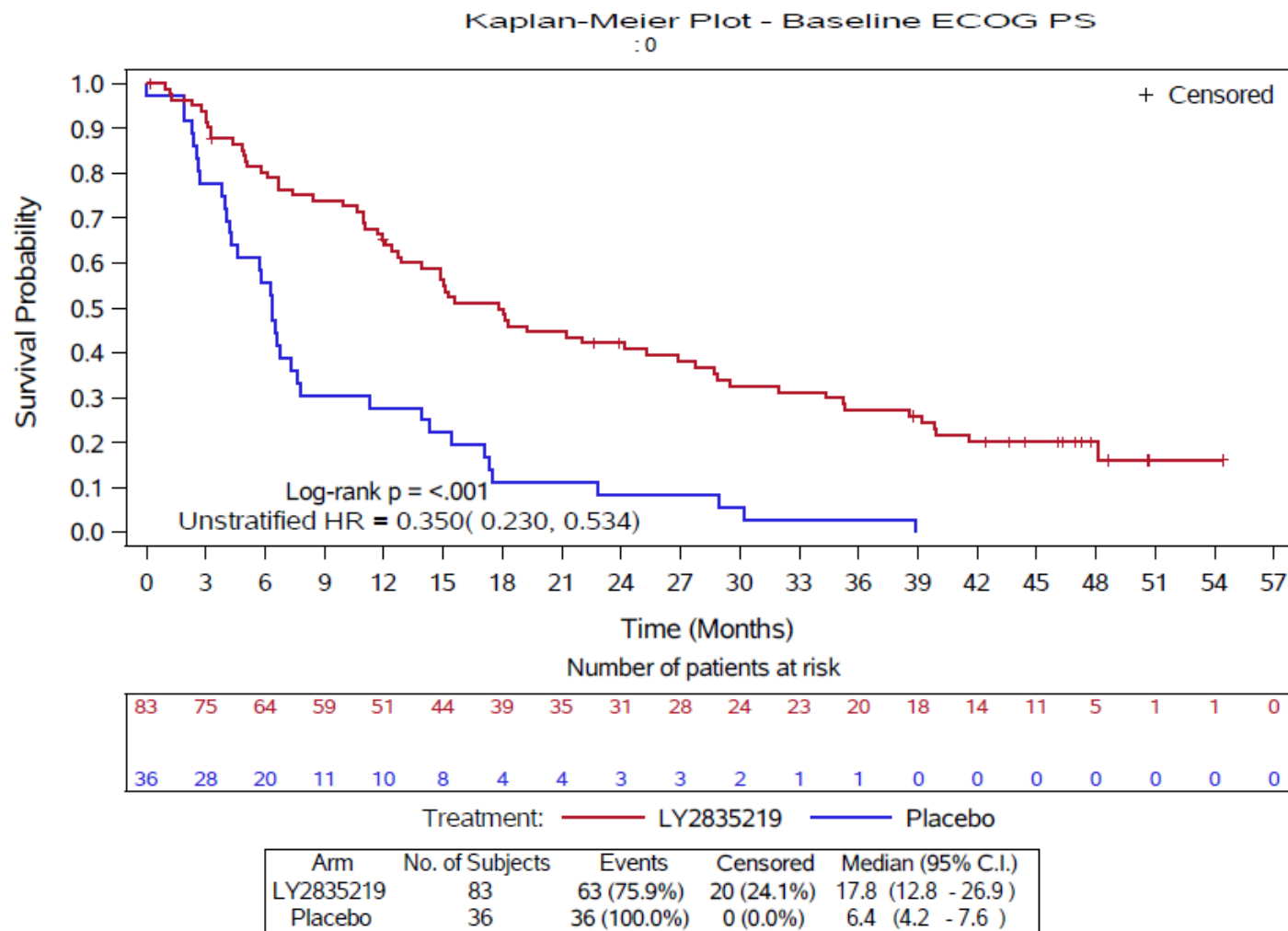


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

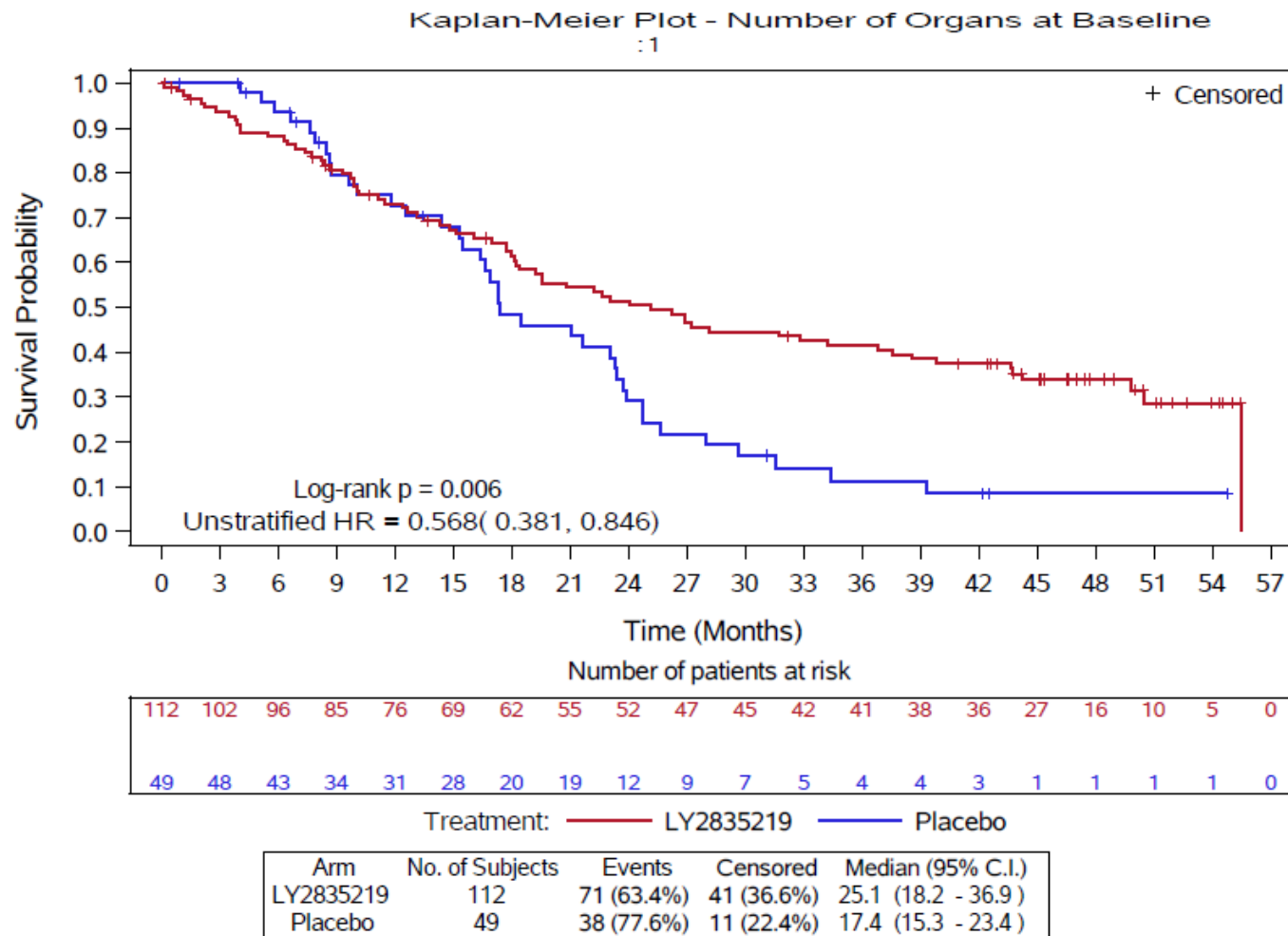


Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

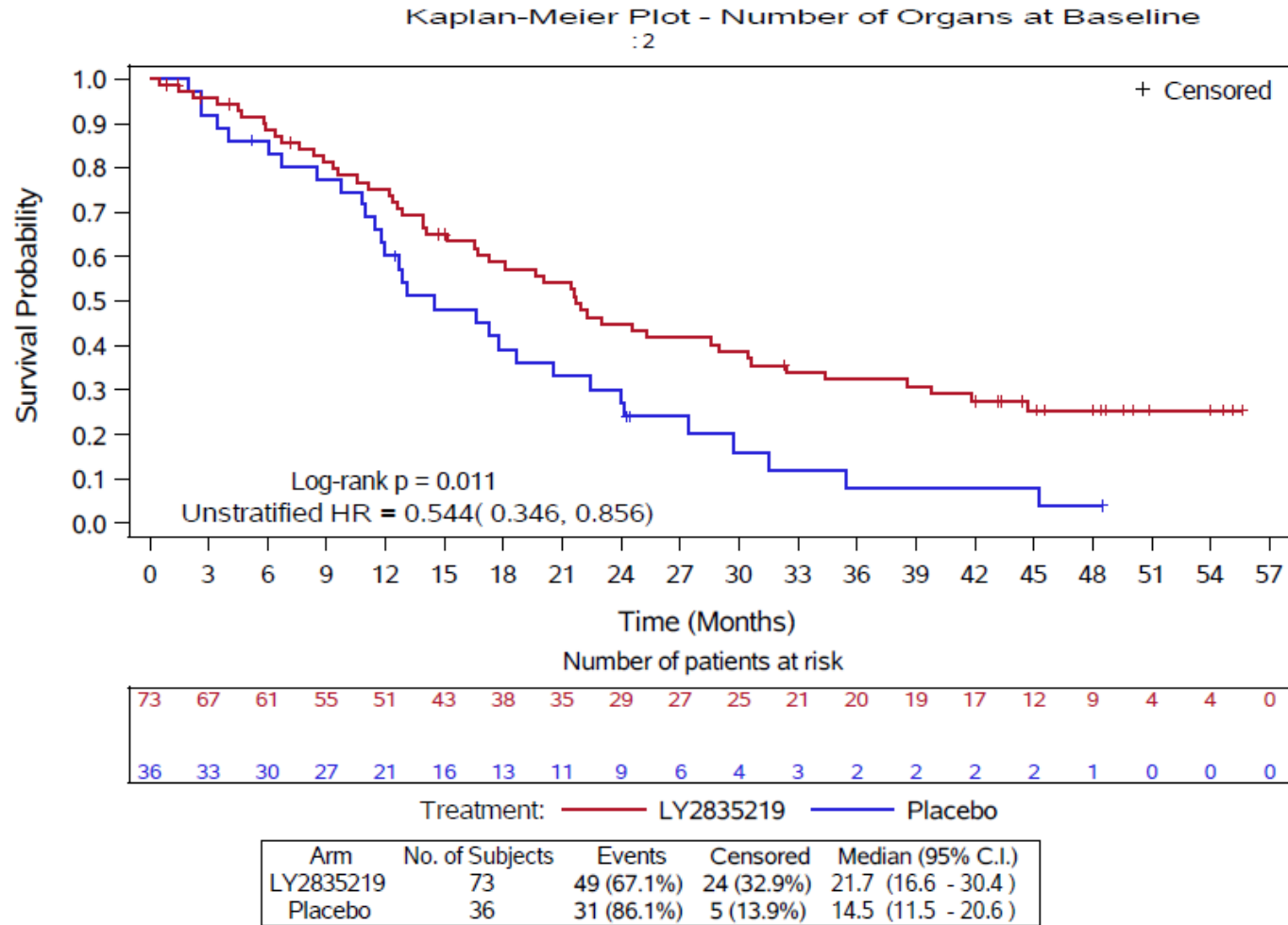


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

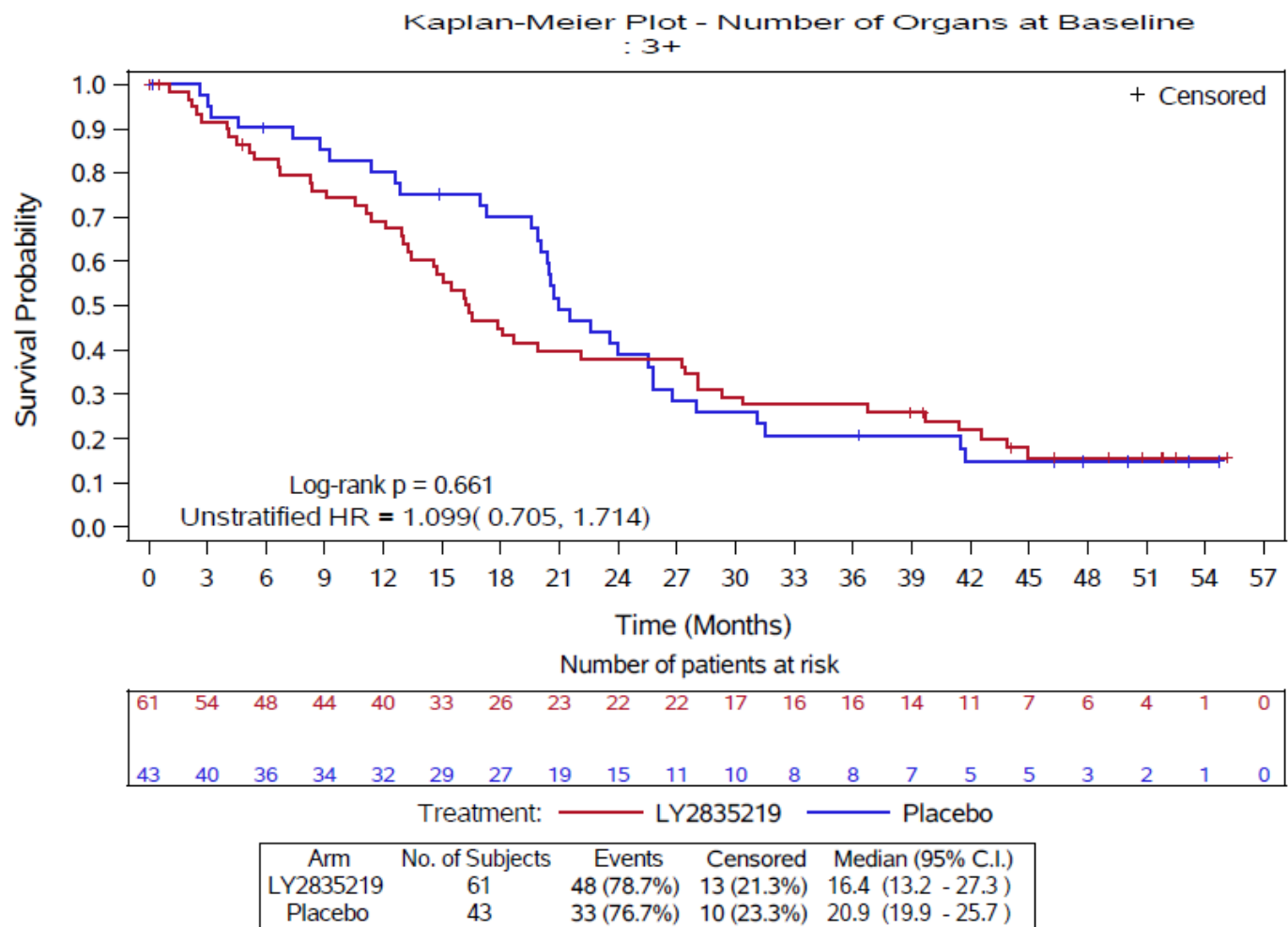
Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Endocrine Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



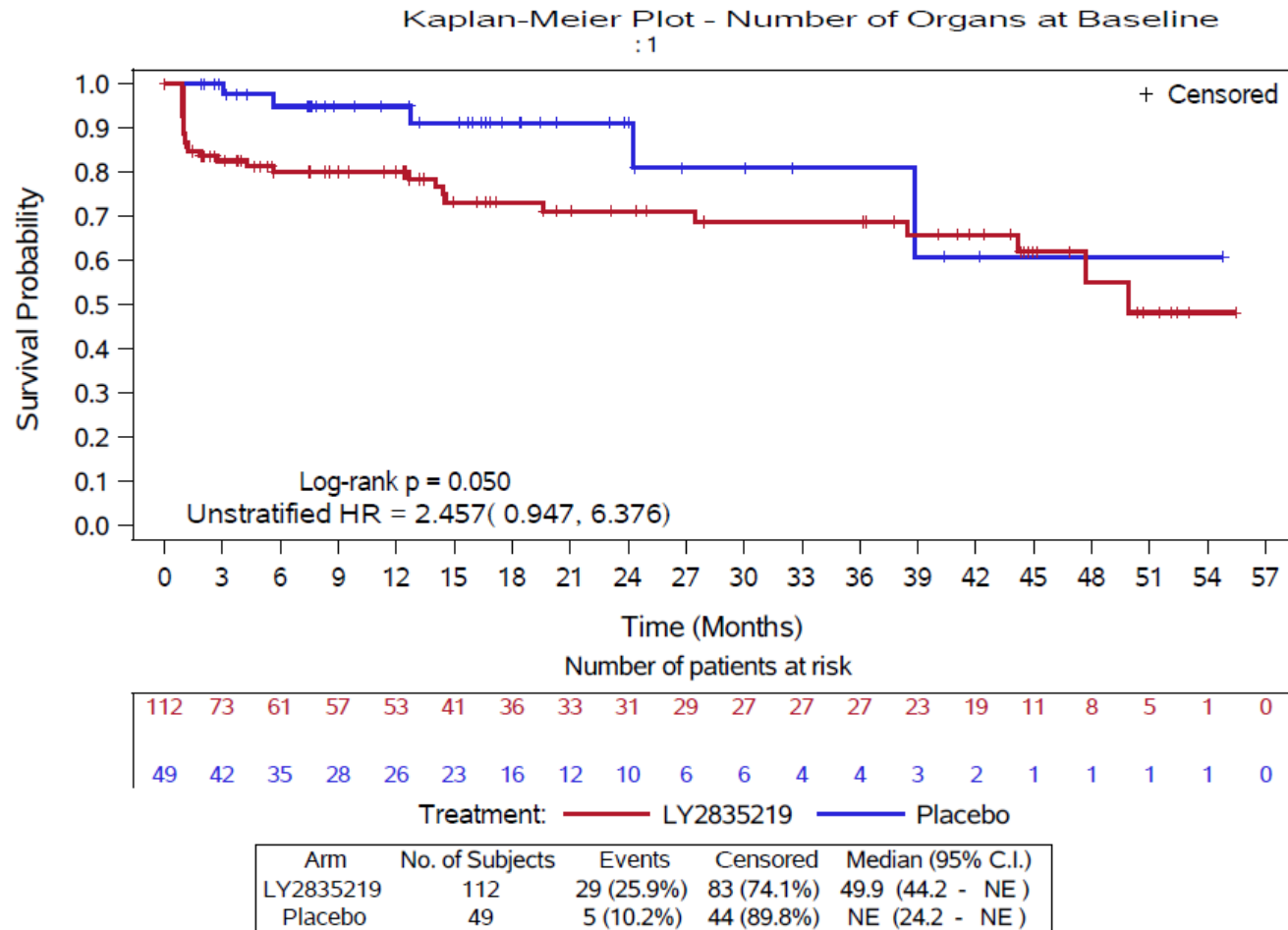
Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Endocrine Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Endocrine Therapy or Death by Subgroup
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

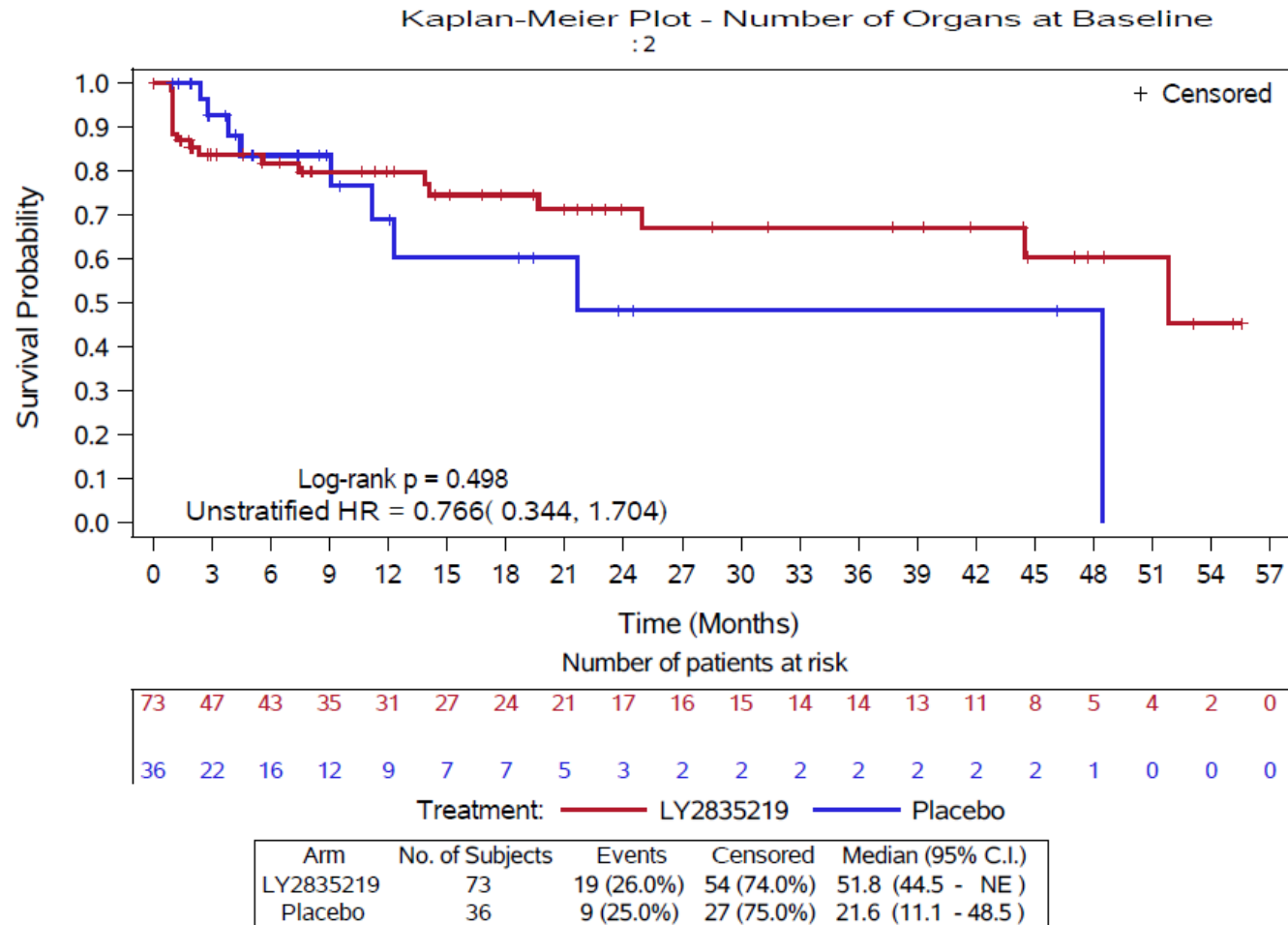


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Diarrhoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



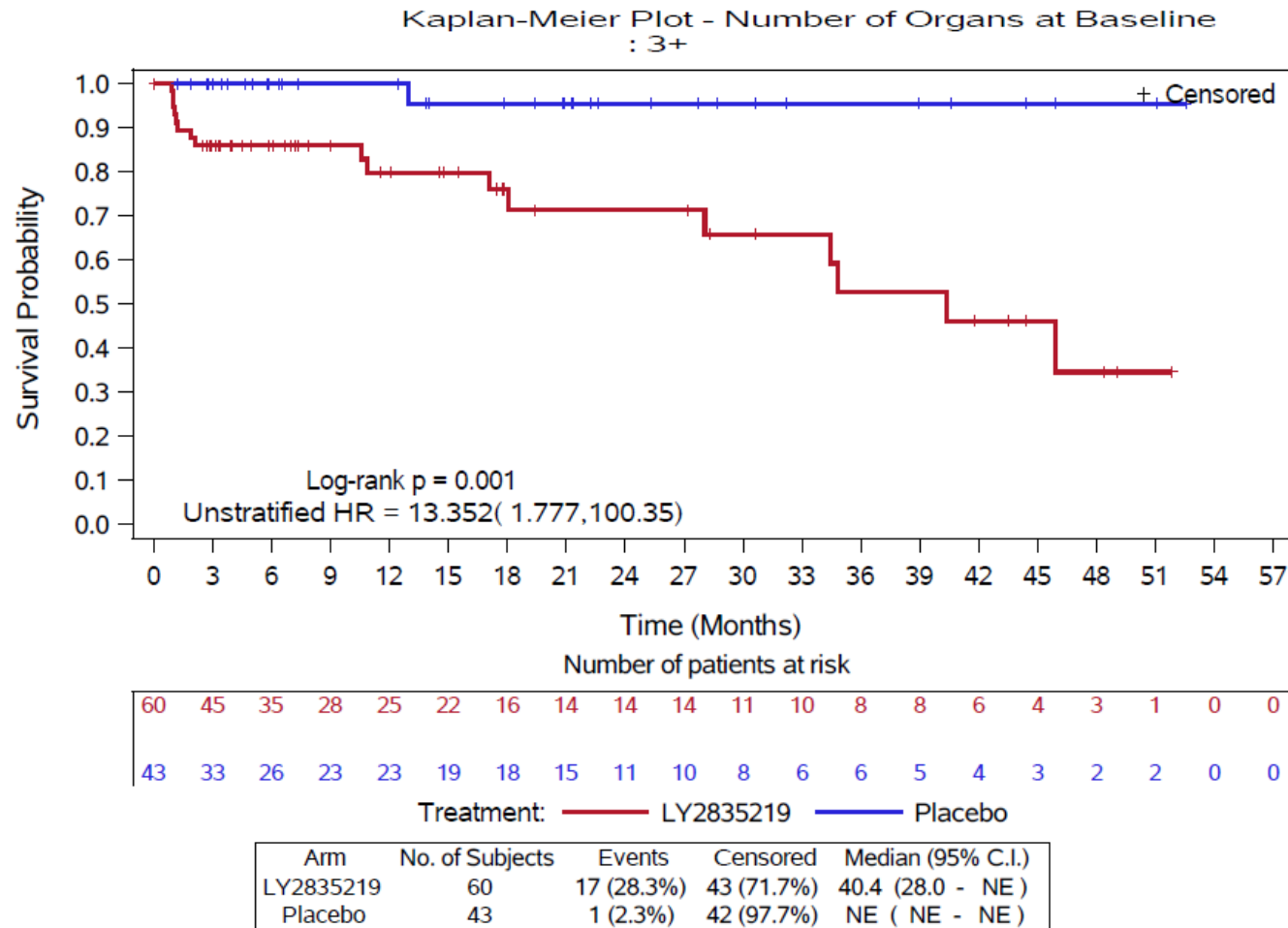
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Diarrhoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

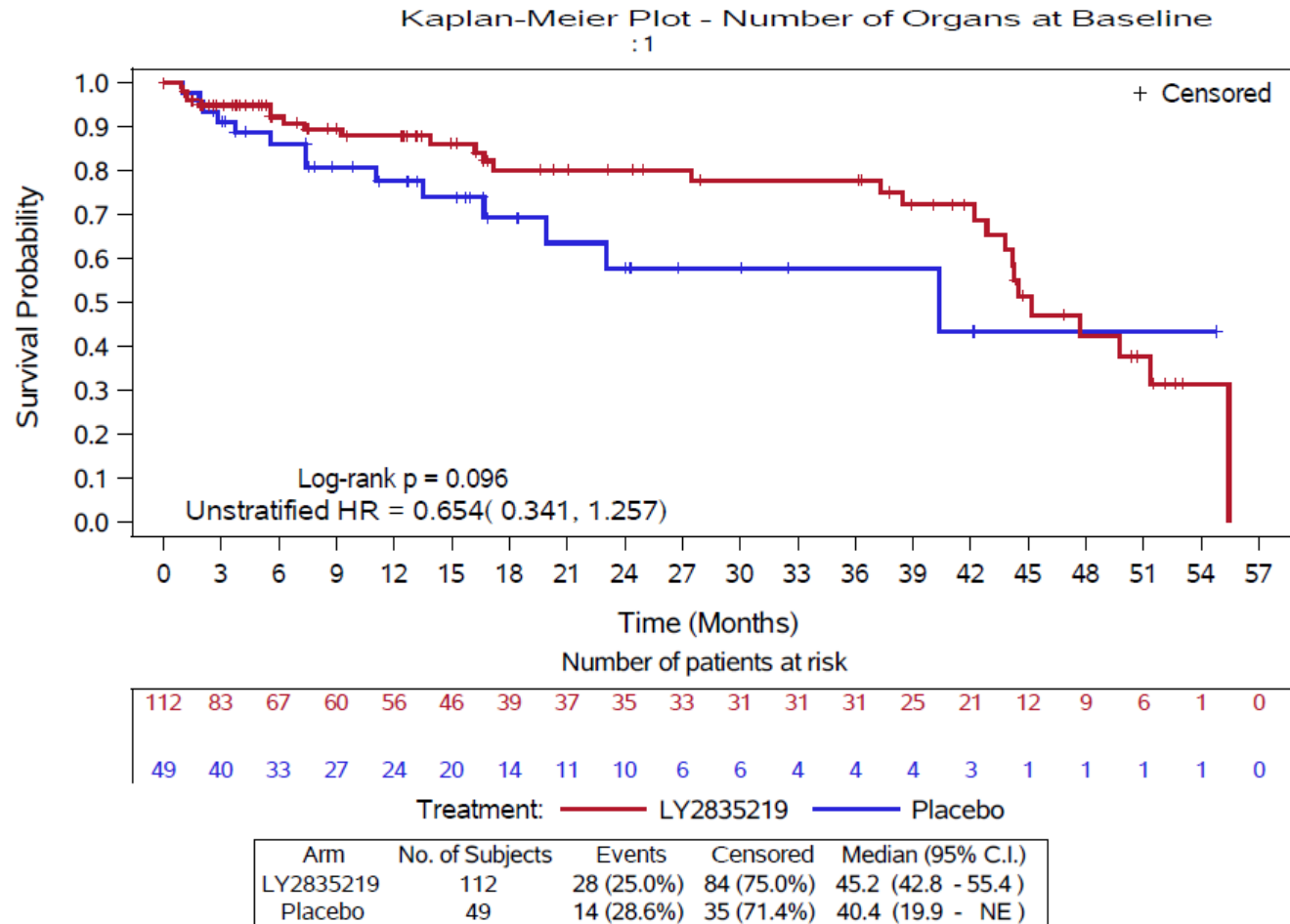


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Diarrhoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

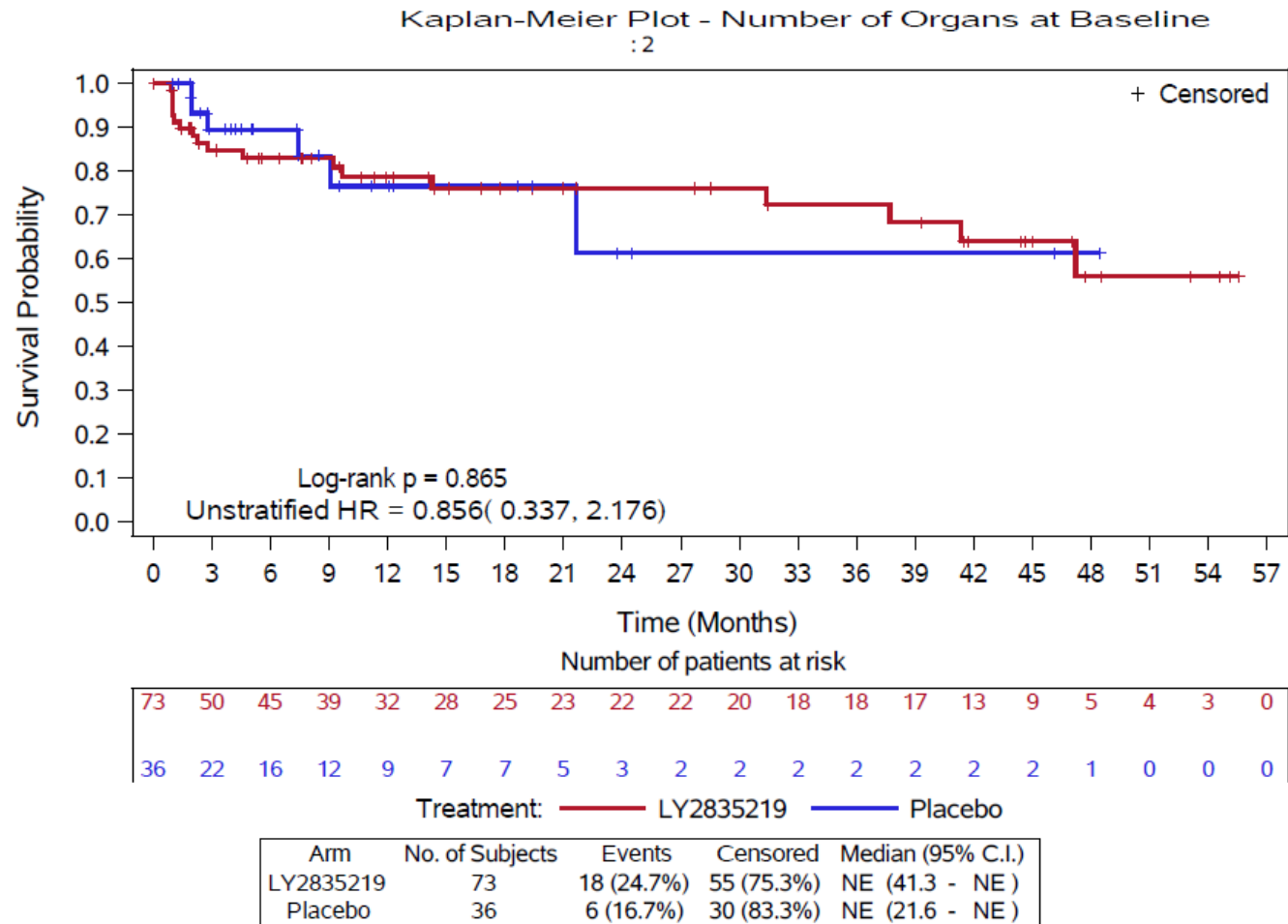


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

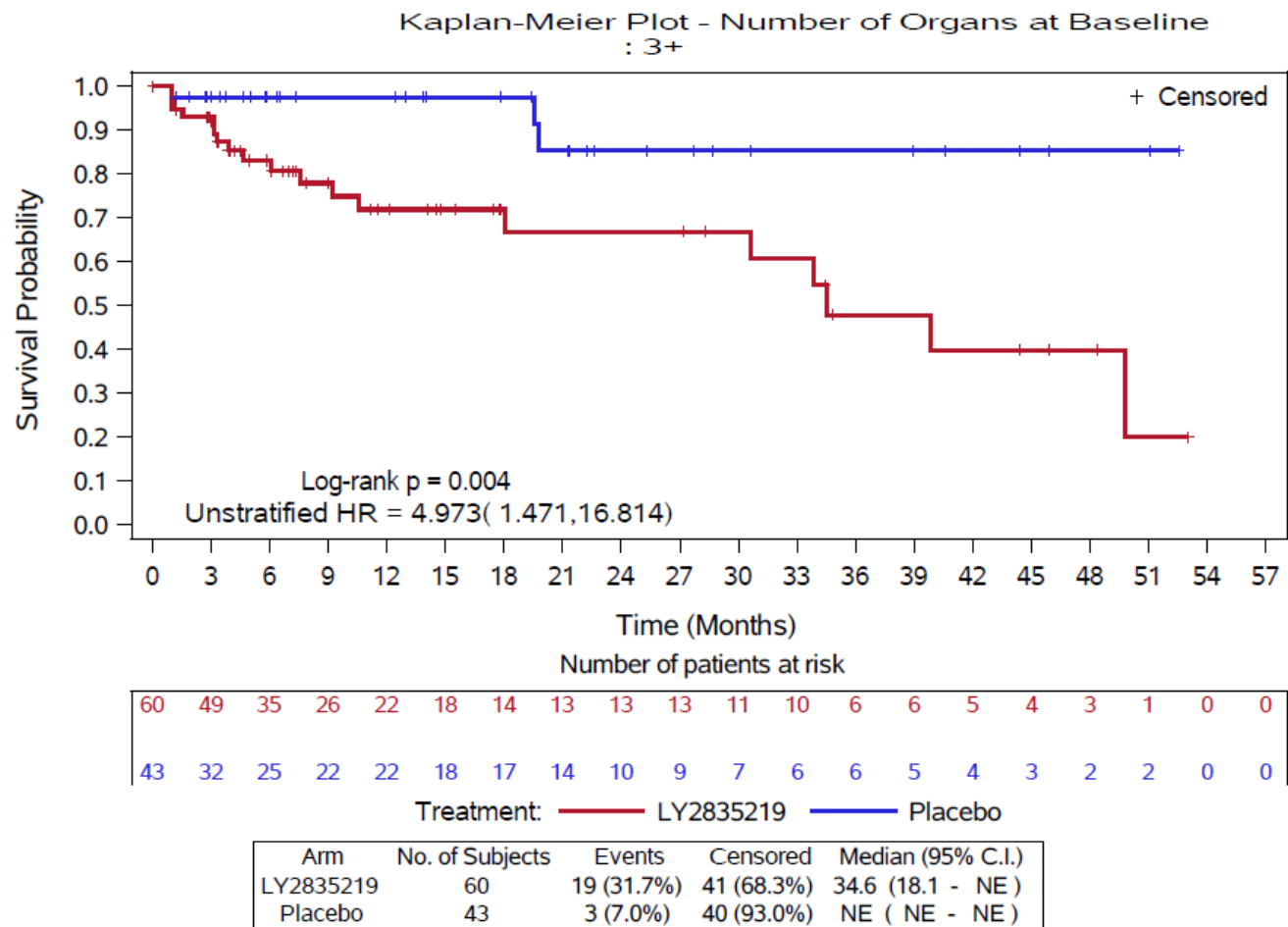


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

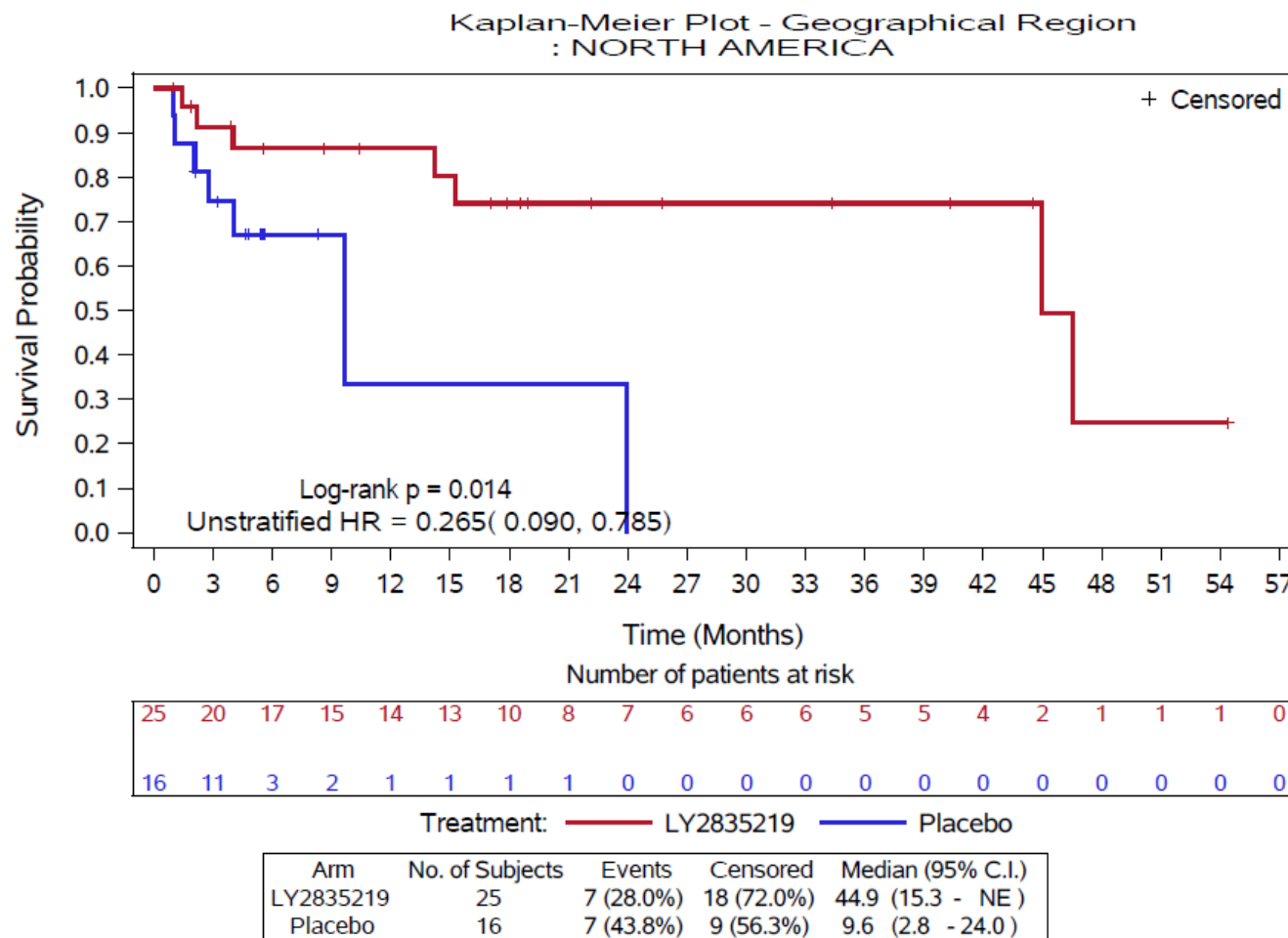


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



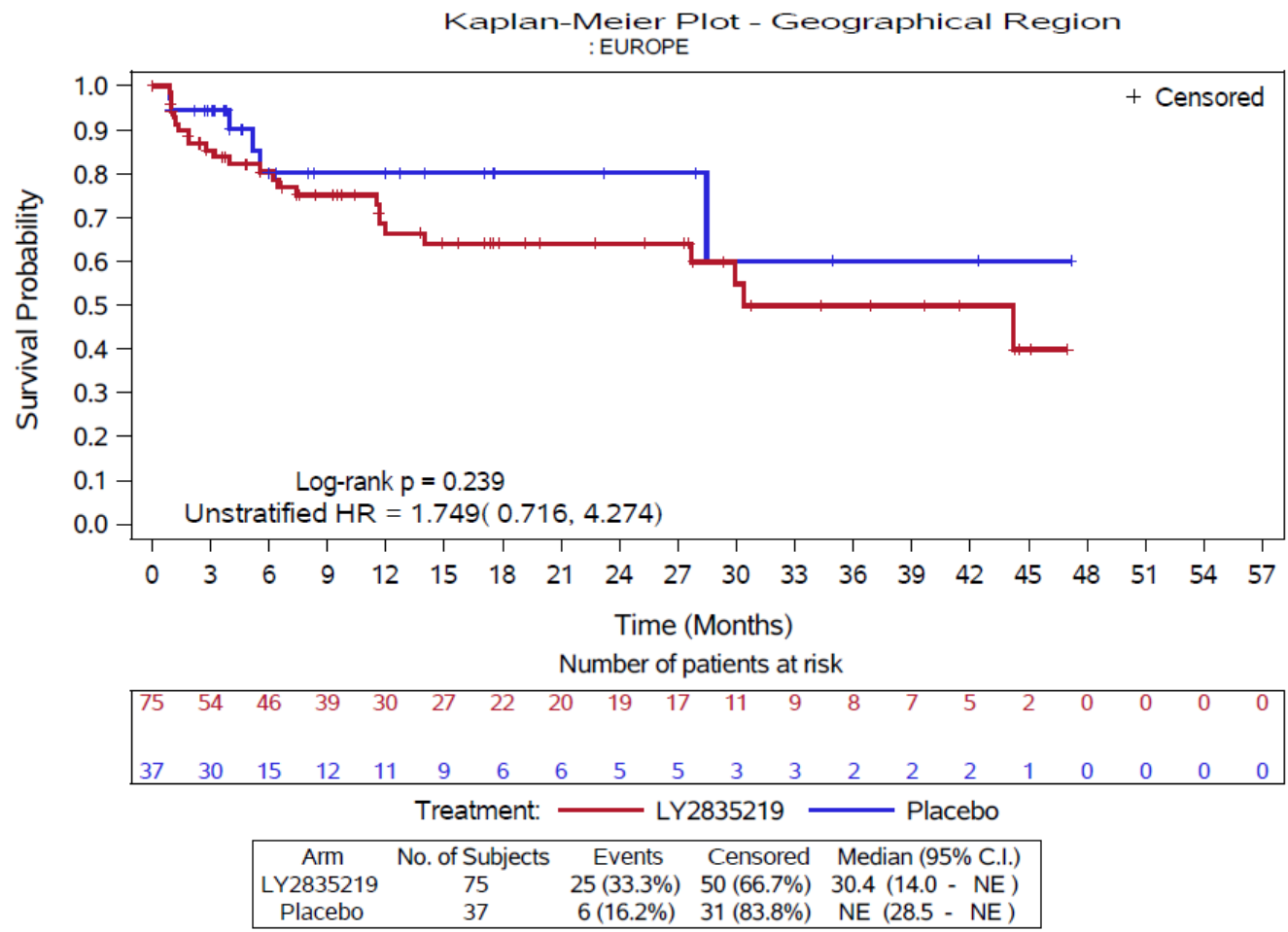
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



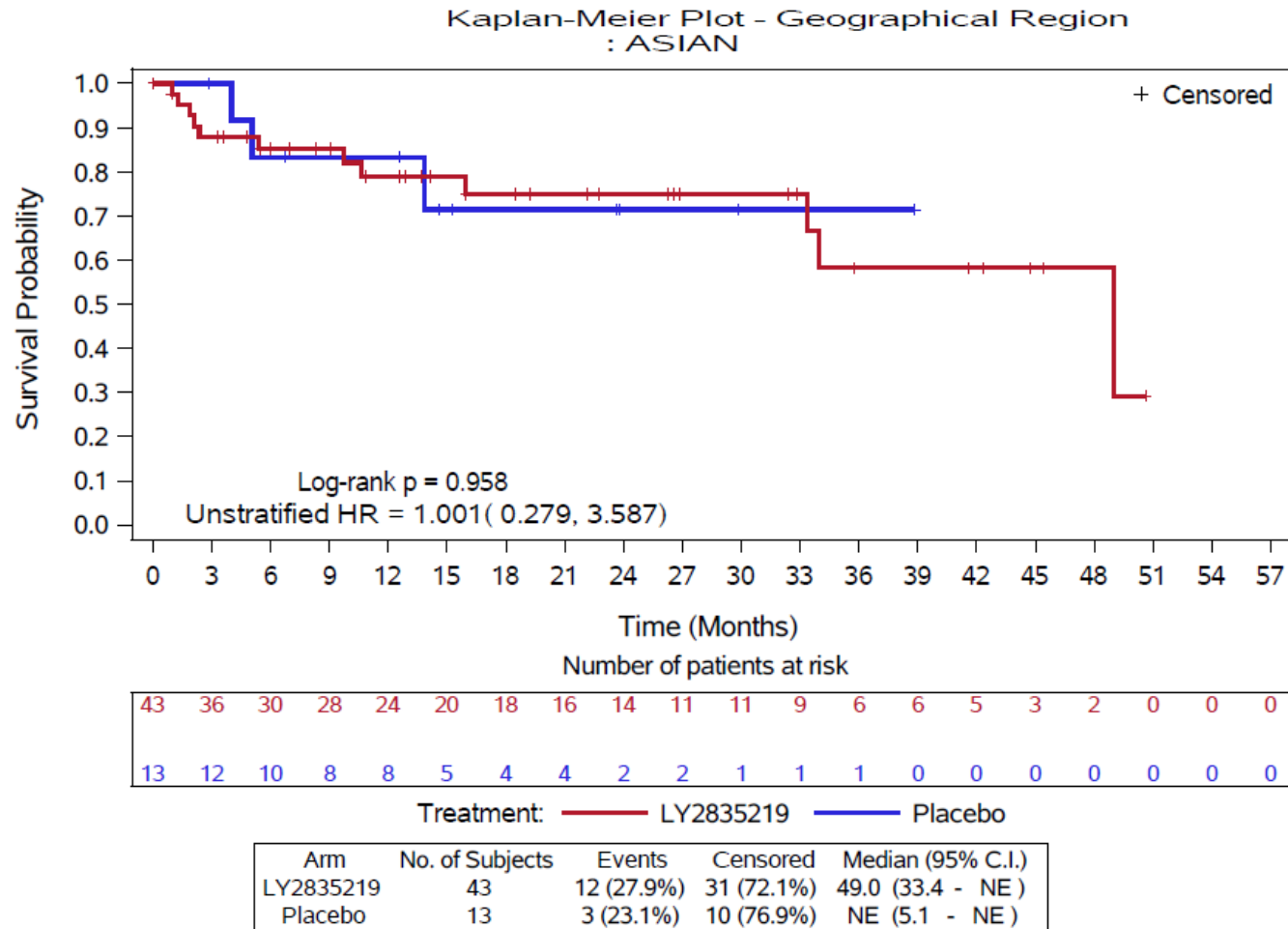
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

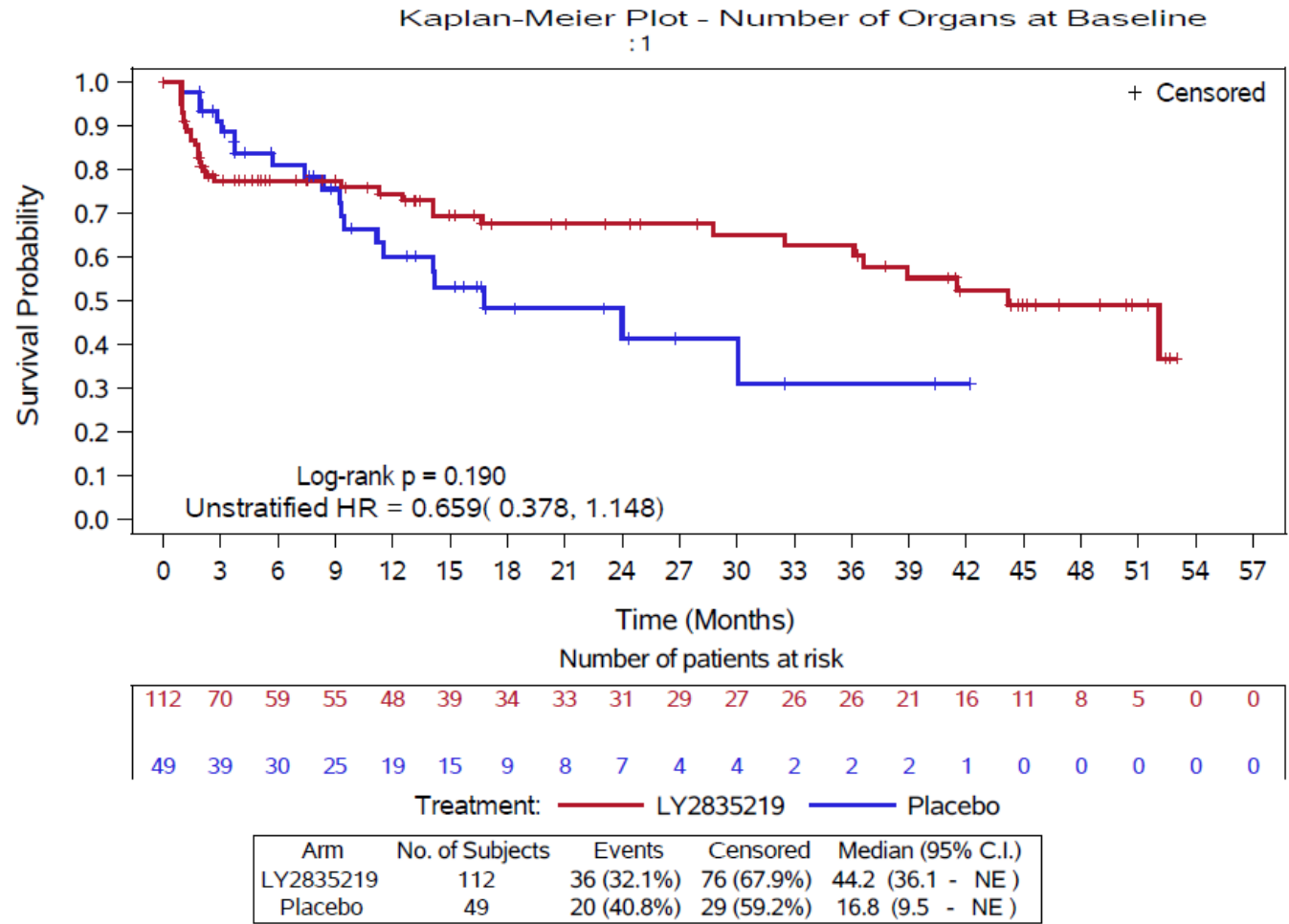


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Dyspnoea (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



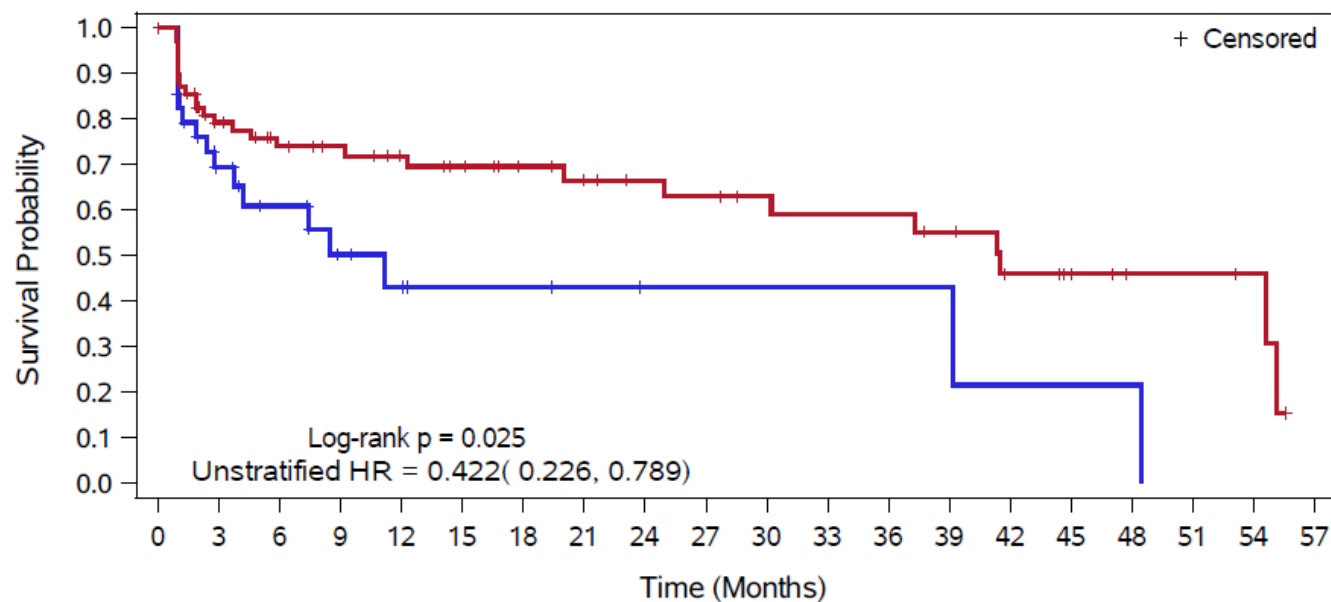
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Fatigue (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



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

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Fatigue (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline :2



Number of patients at risk

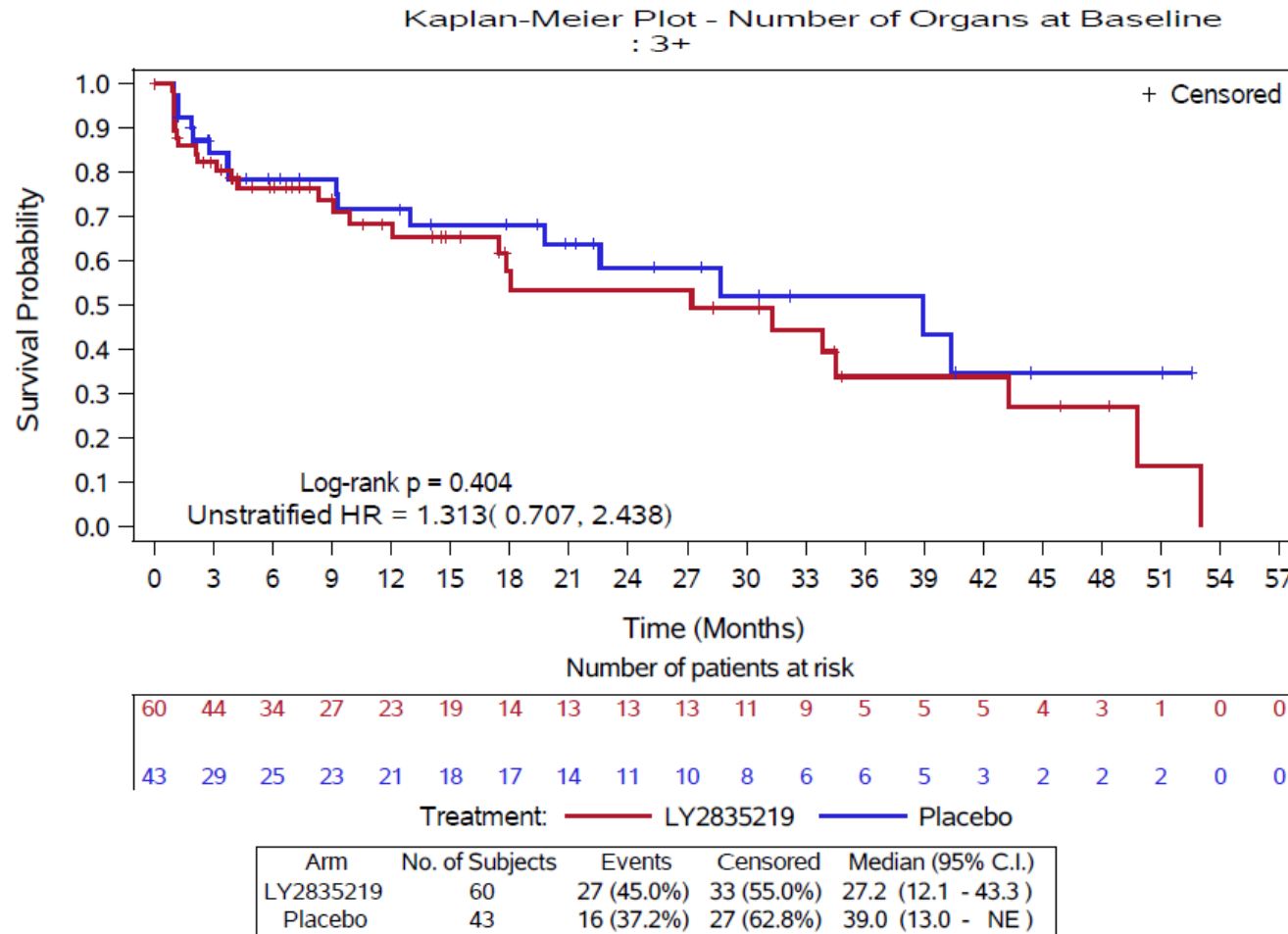
73	47	40	36	31	28	24	21	19	18	16	15	15	13	9	6	4	4	3	0
36	18	13	8	6	4	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0

Treatment: — LY2835219 — Placebo

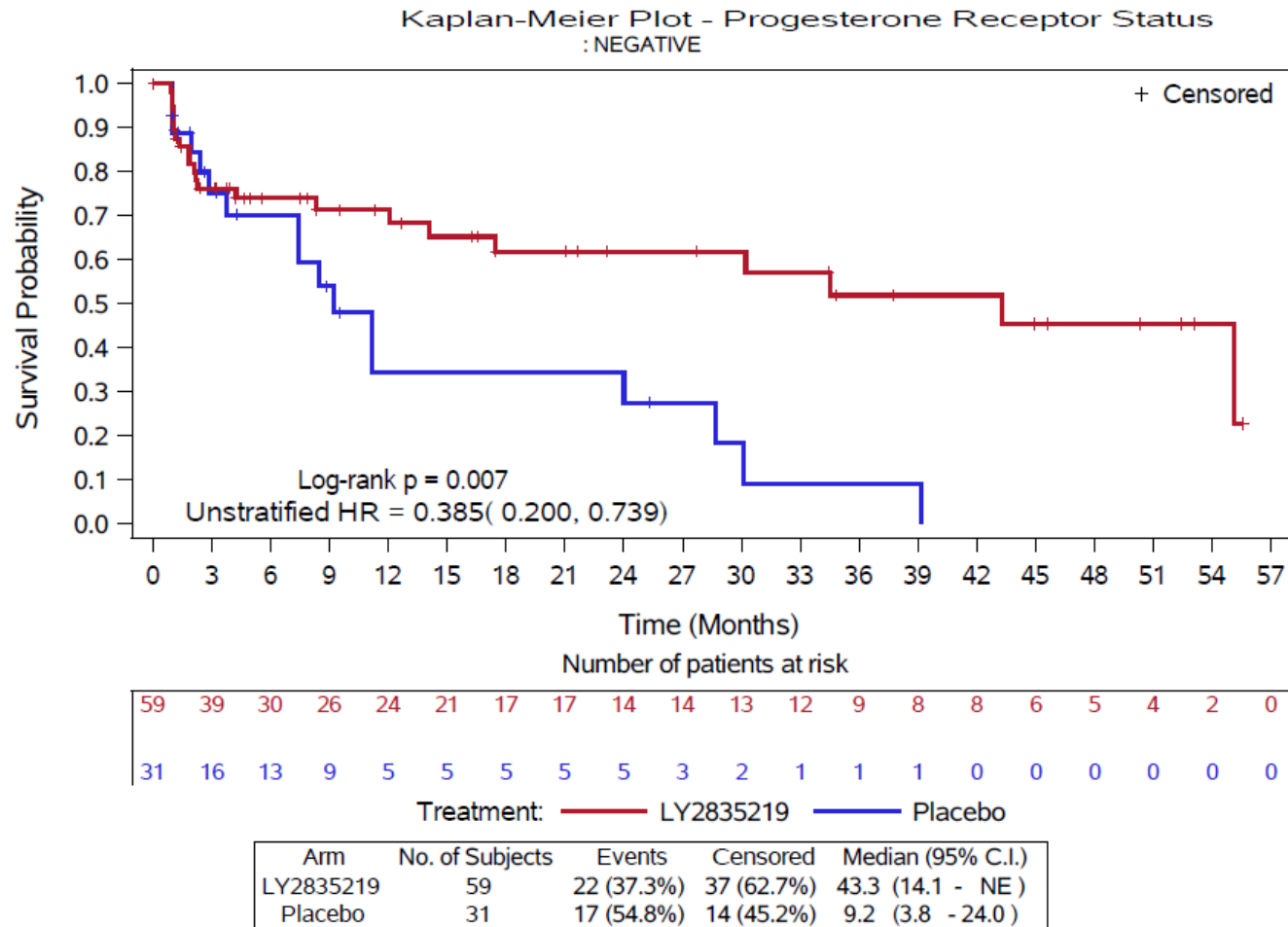
Arm	No. of Subjects	Events	Censored	Median (95% C.I.)
LY2835219	73	27 (37.0%)	46 (63.0%)	41.5 (24.9 - 55.1)
Placebo	36	17 (47.2%)	19 (52.8%)	11.1 (3.8 - 48.5)

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

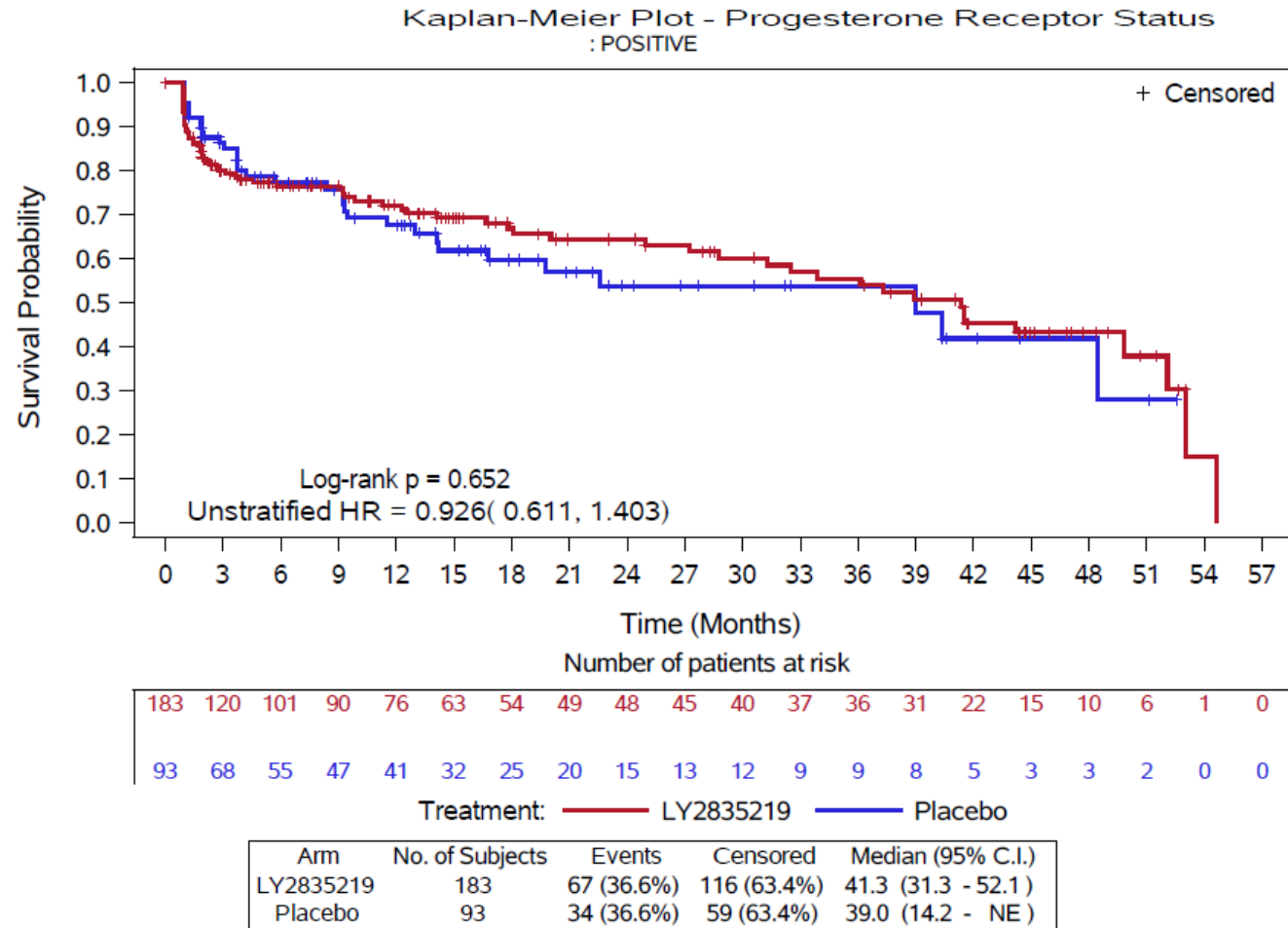
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Fatigue (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Fatigue (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

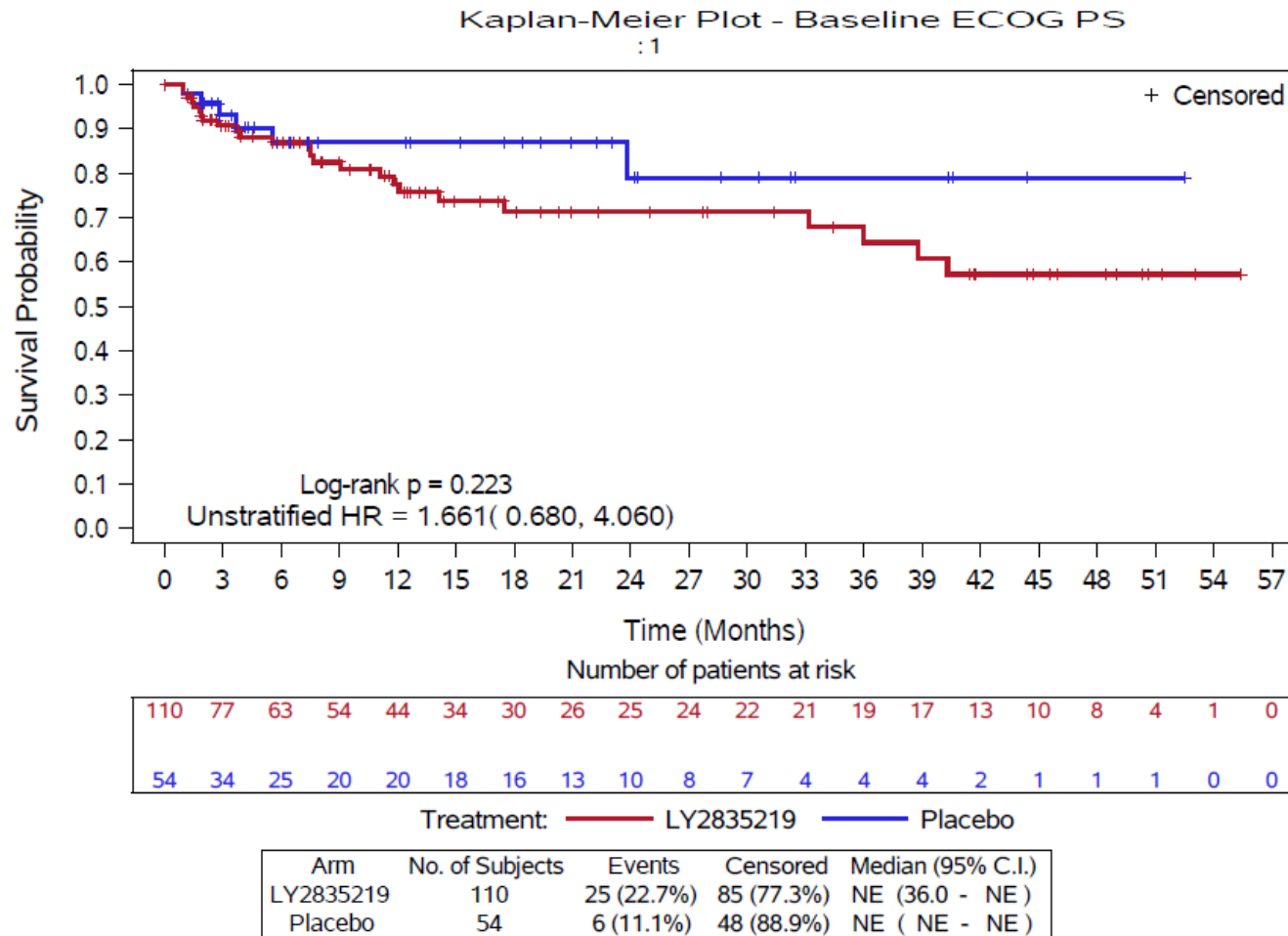


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Fatigue (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



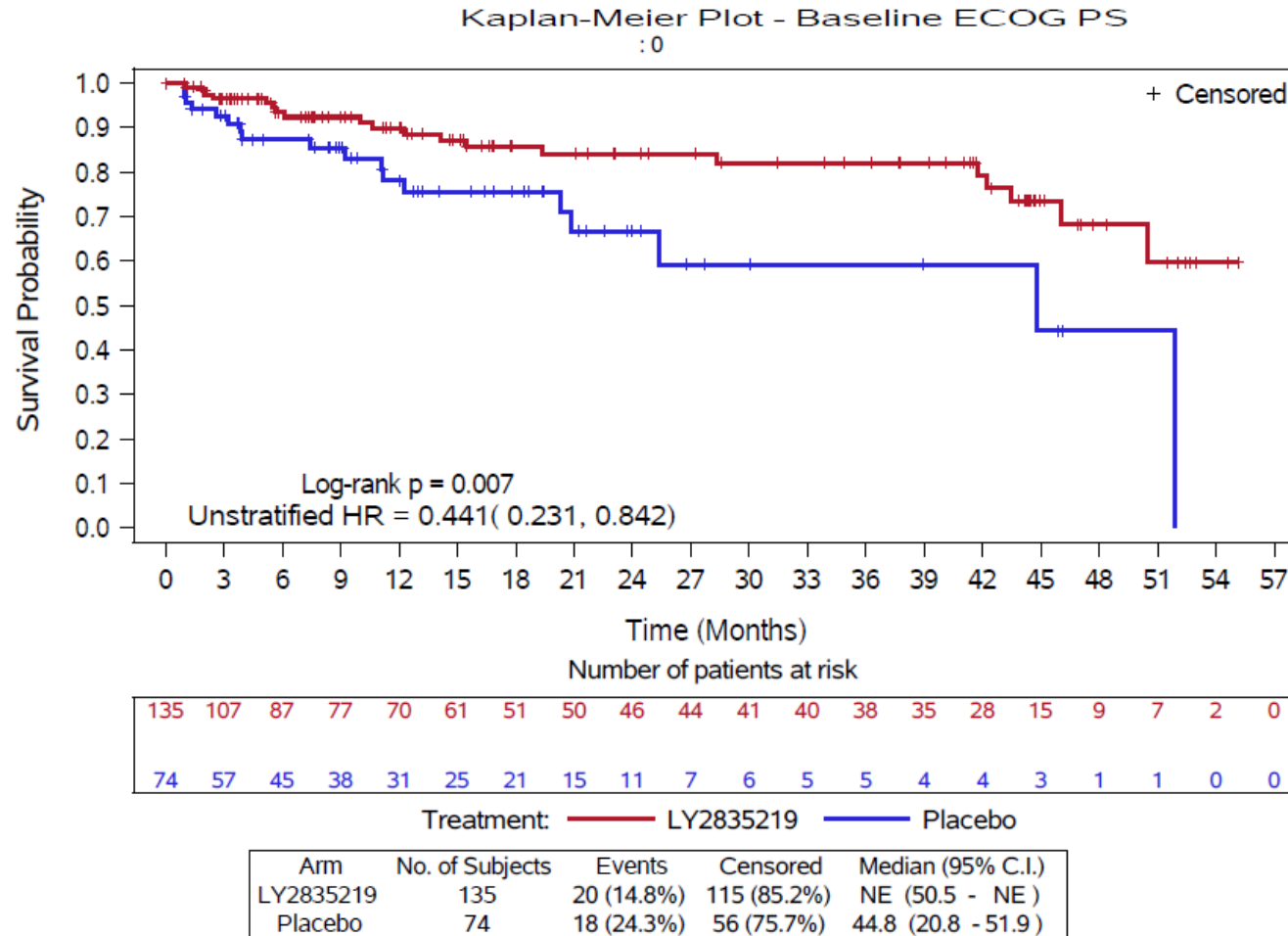
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Financial Difficulties (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



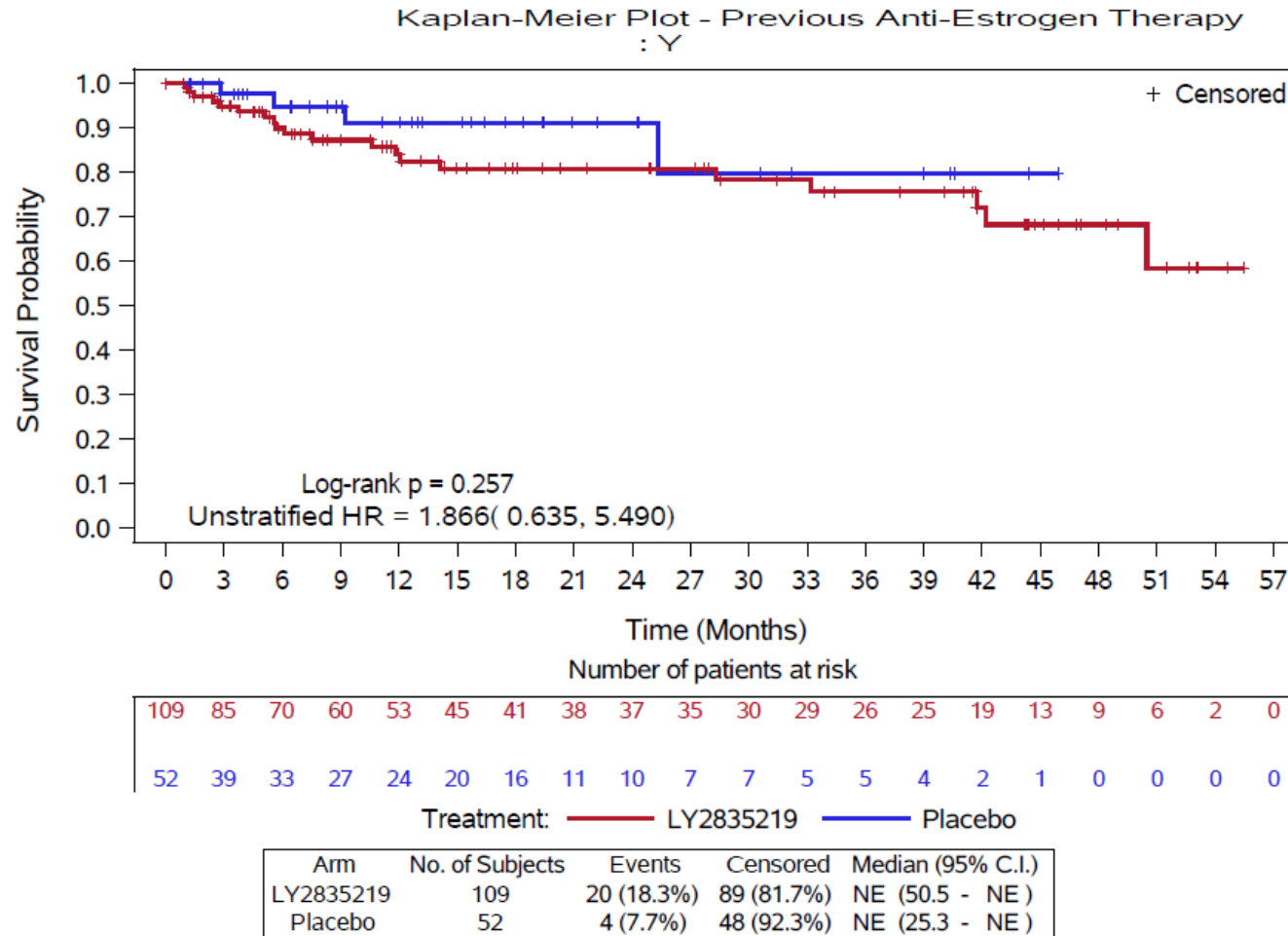
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Financial Difficulties (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

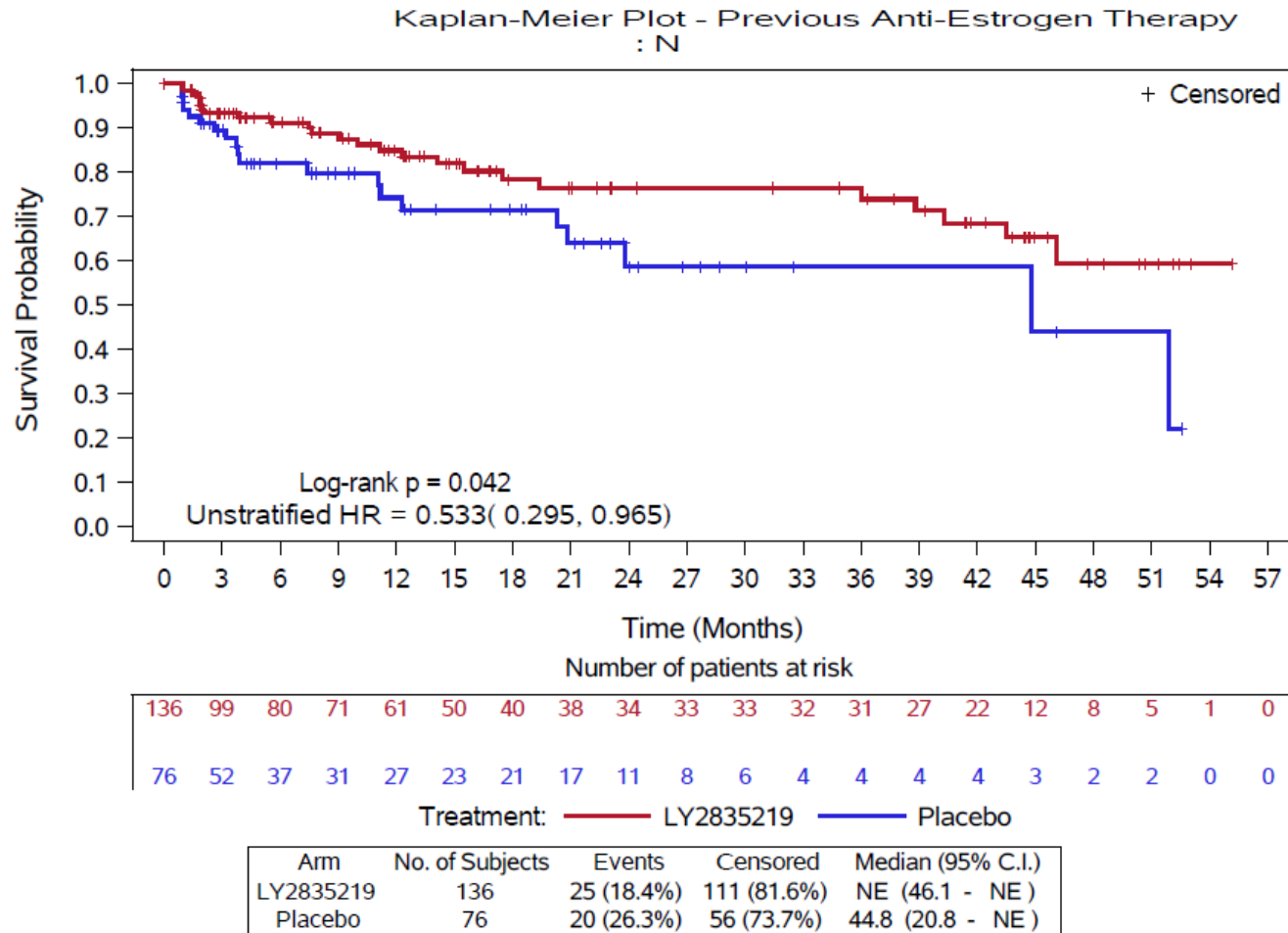


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Financial Difficulties (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

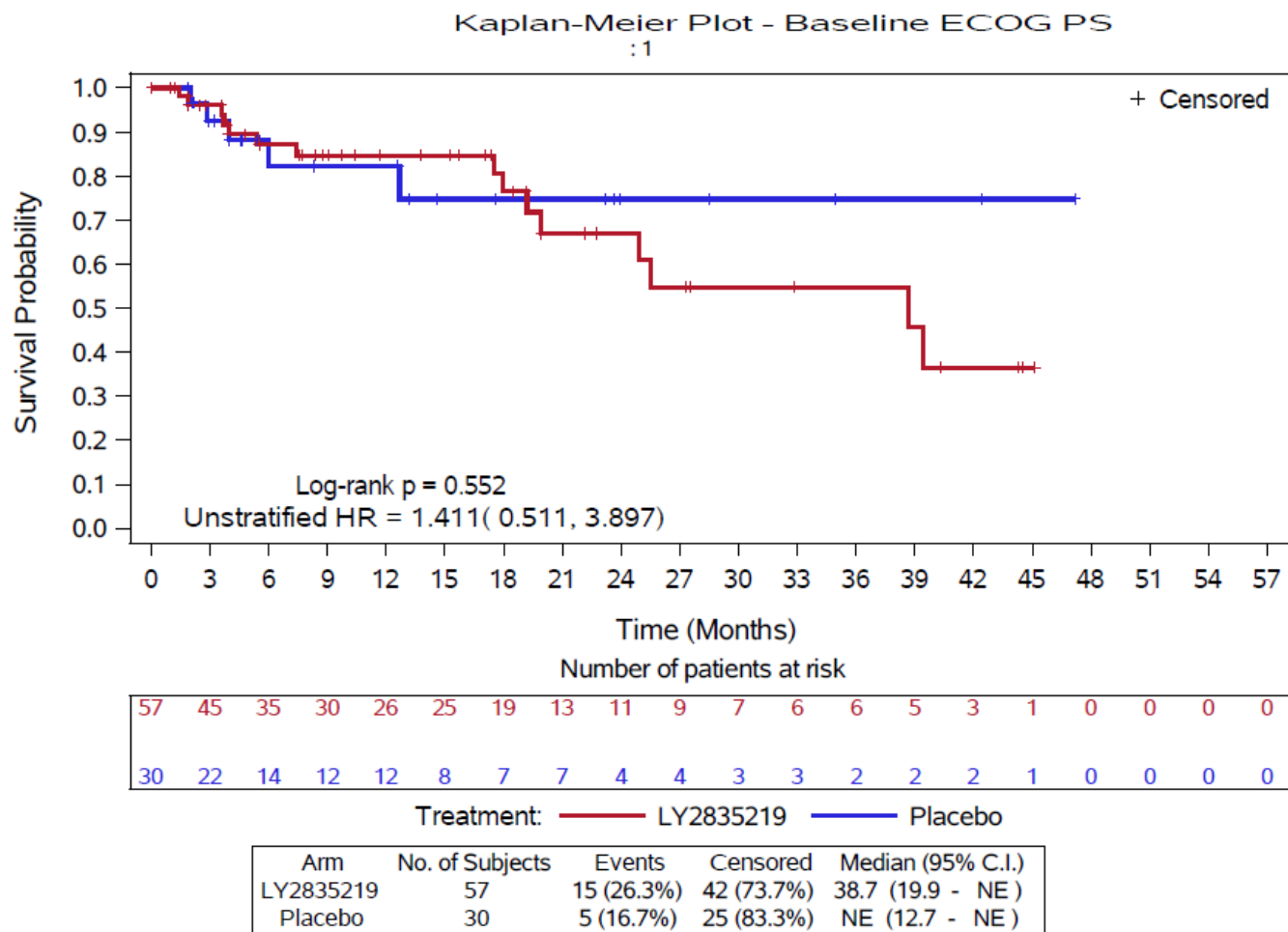


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Financial Difficulties (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



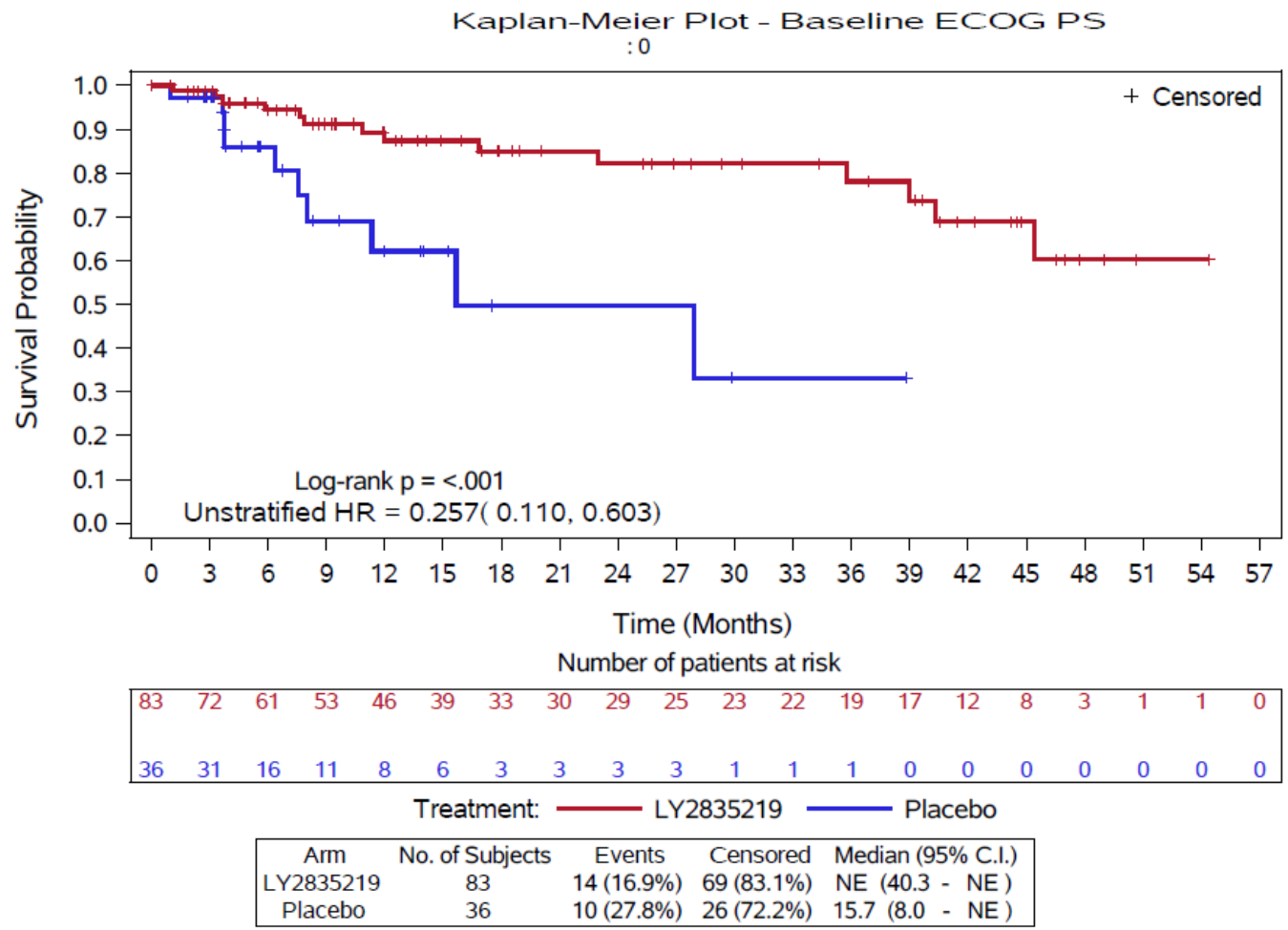
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Constipation (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



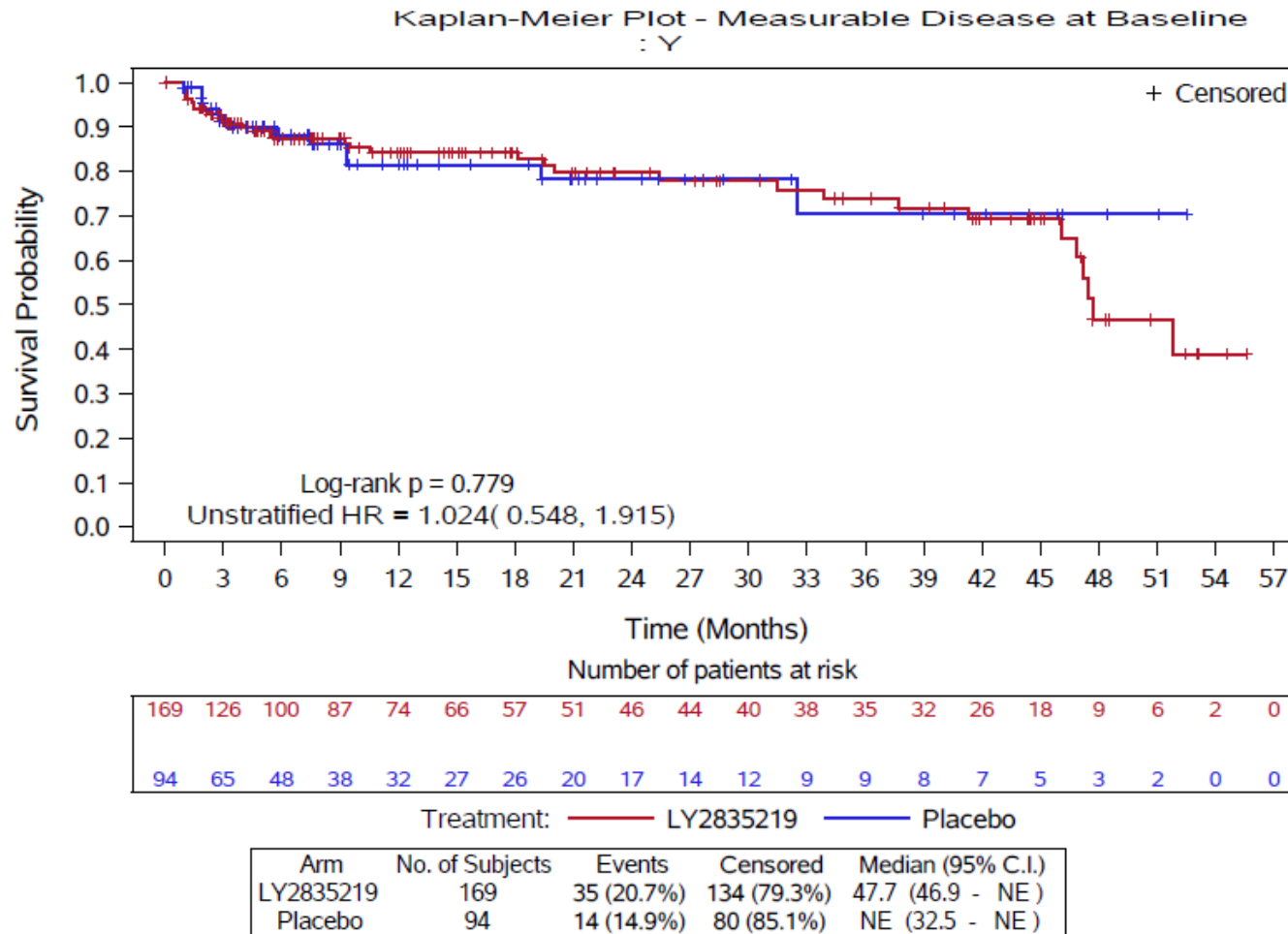
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Constipation (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



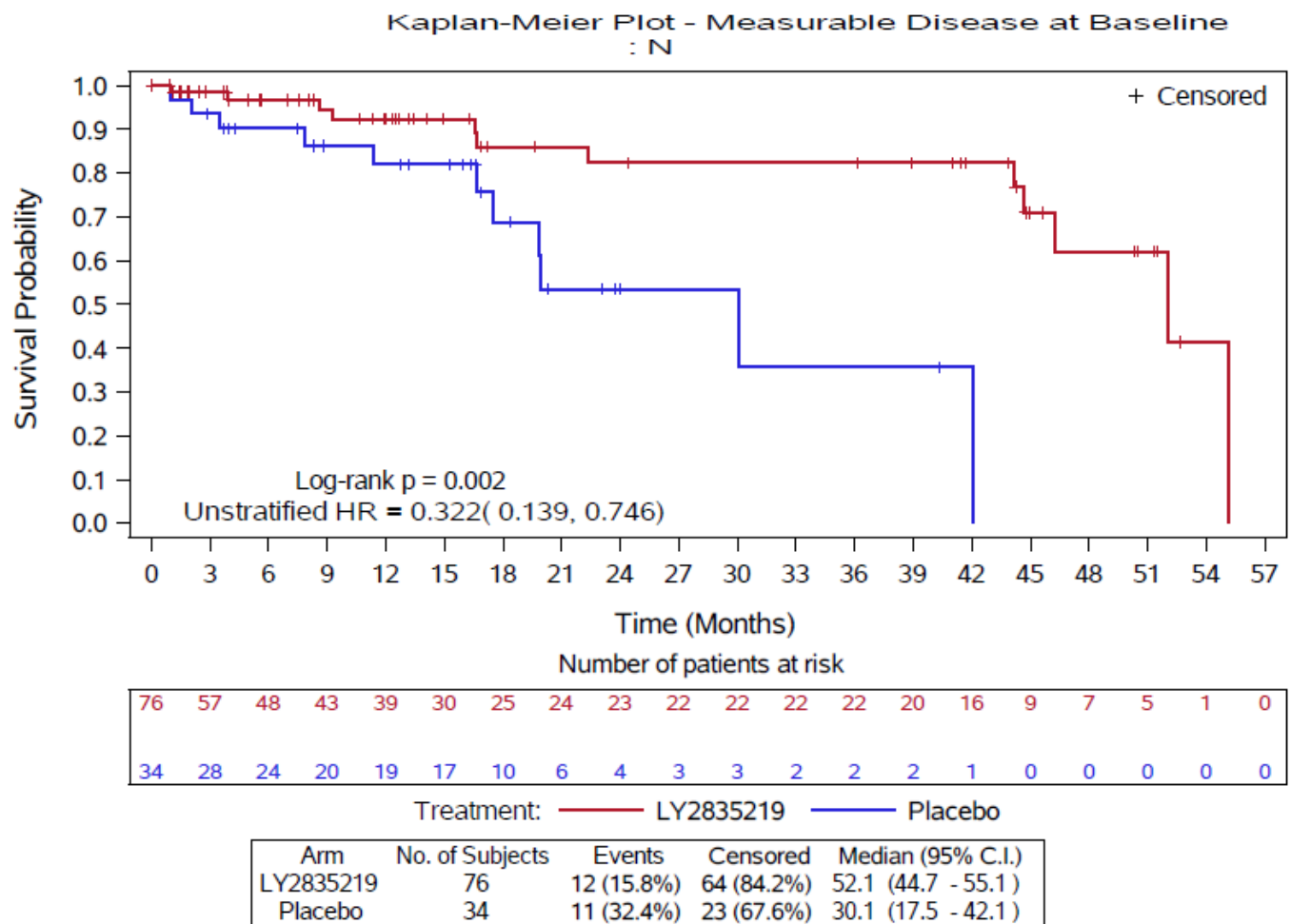
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



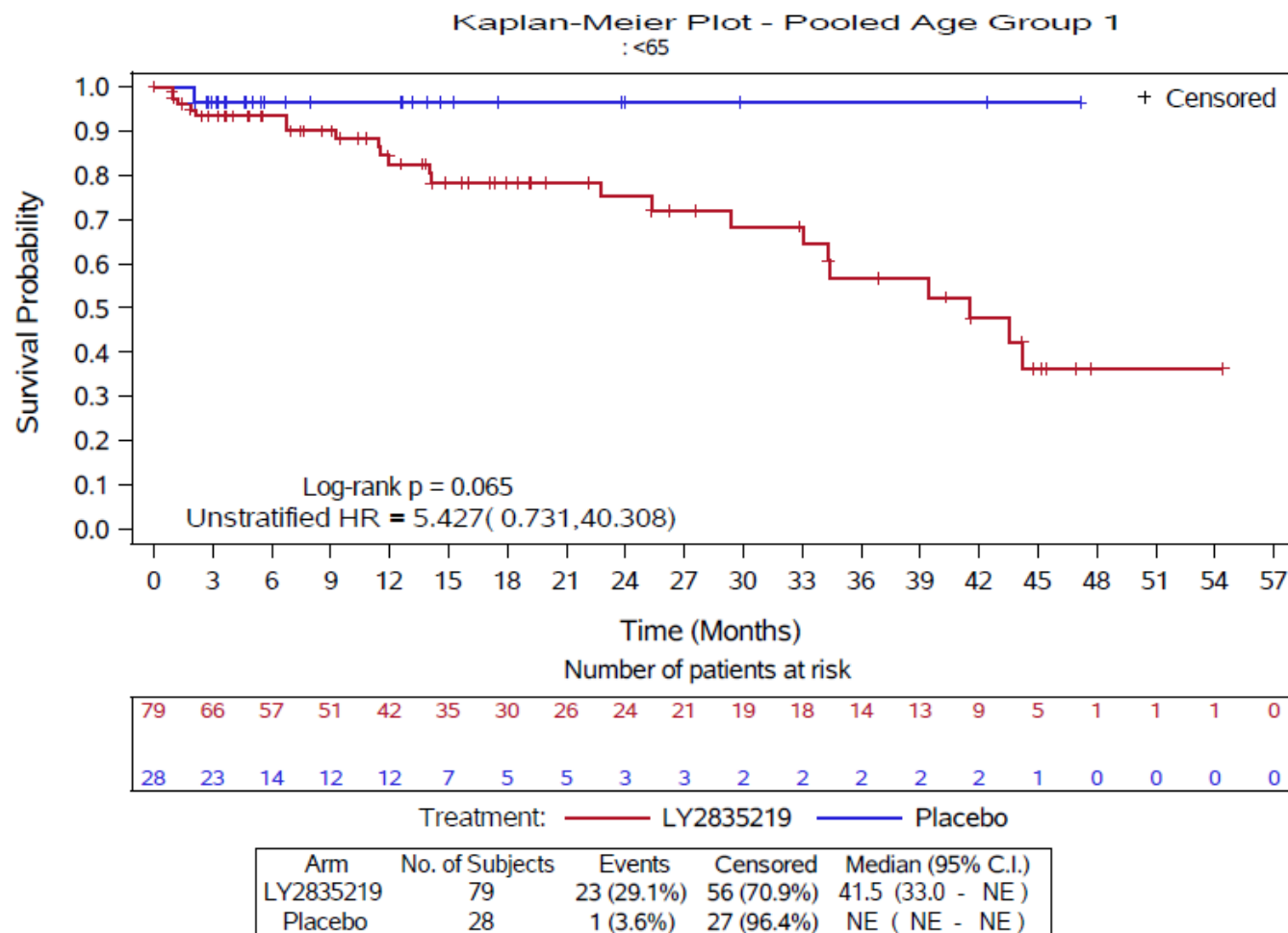
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



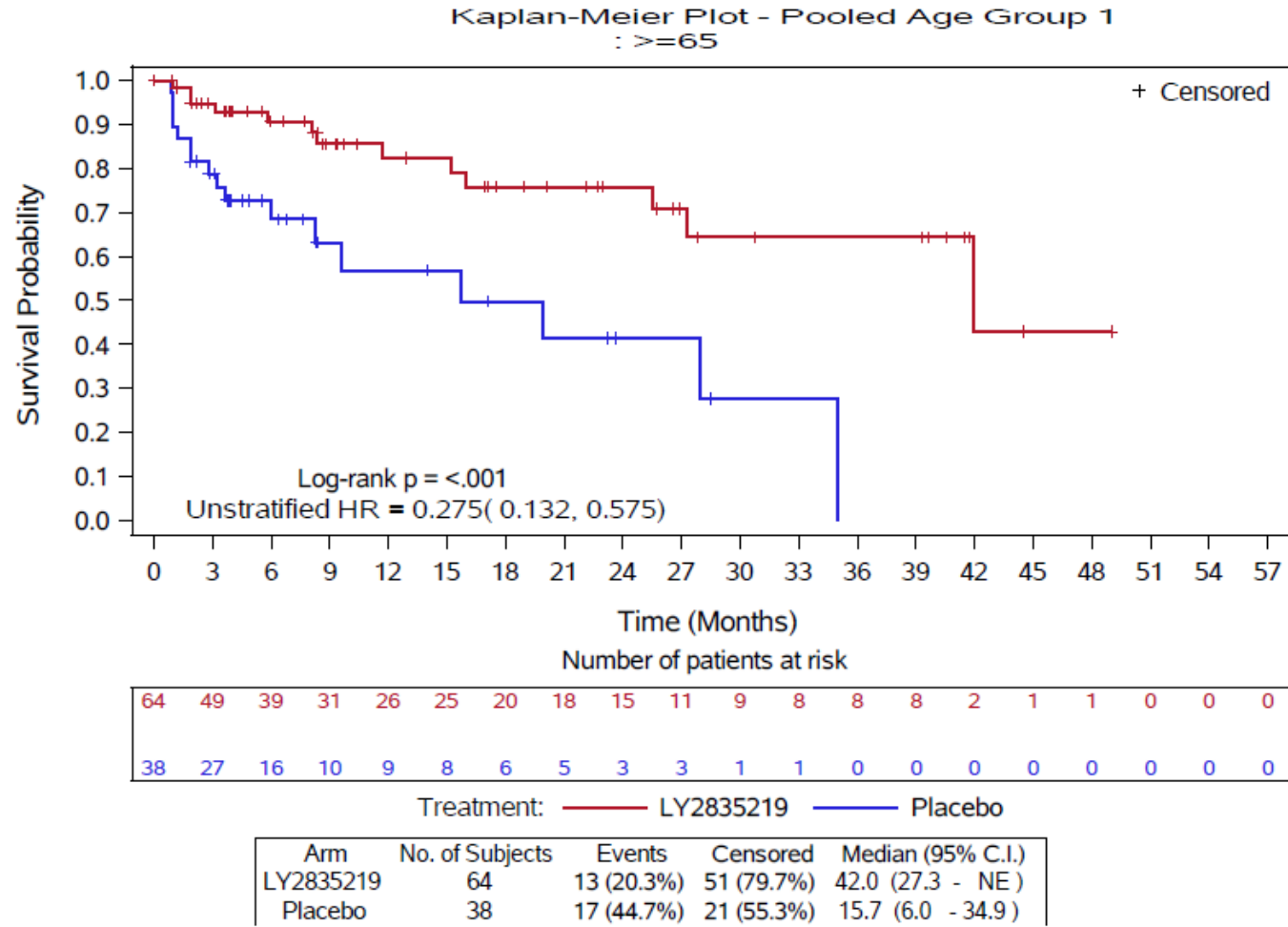
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



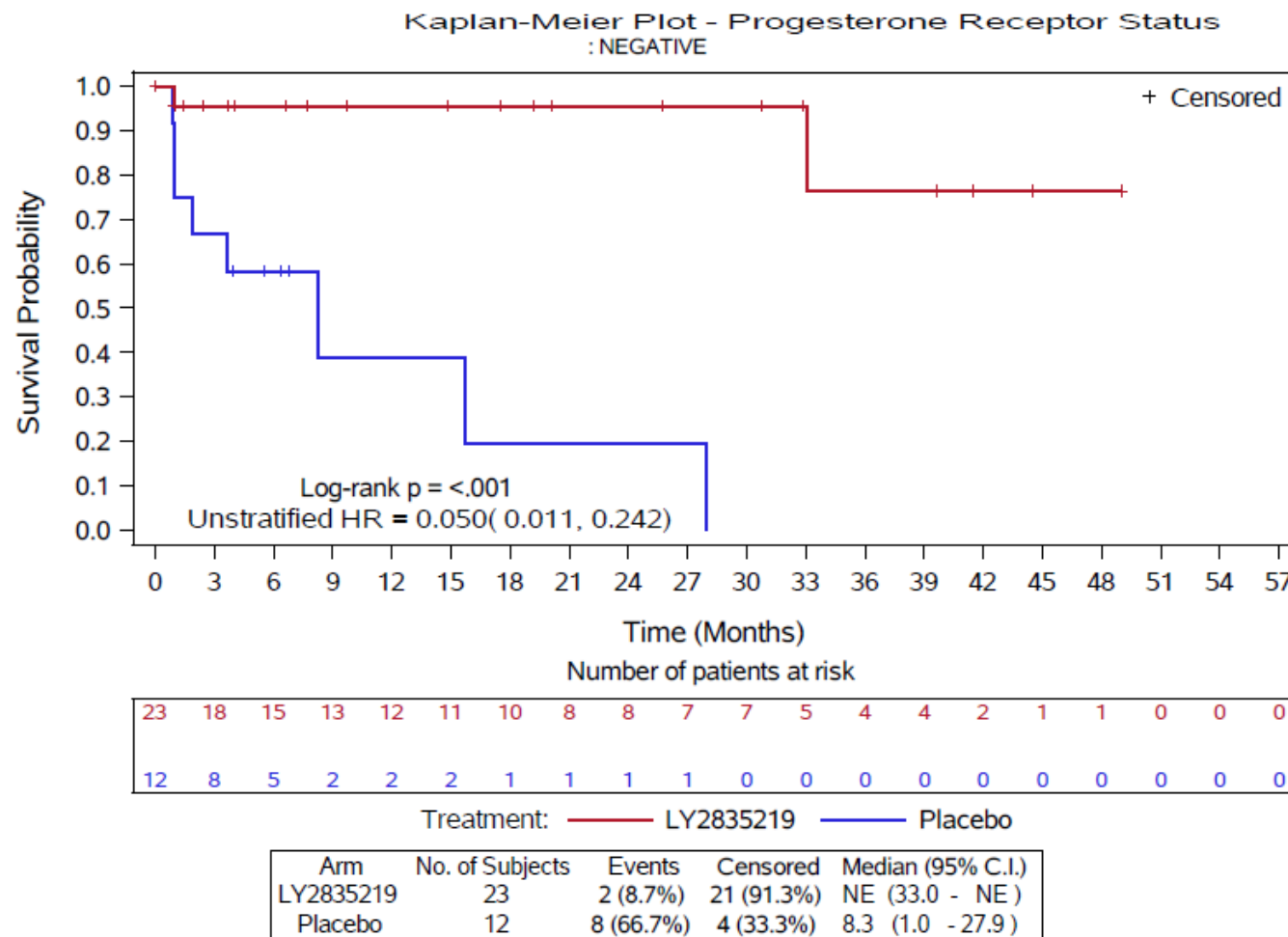
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



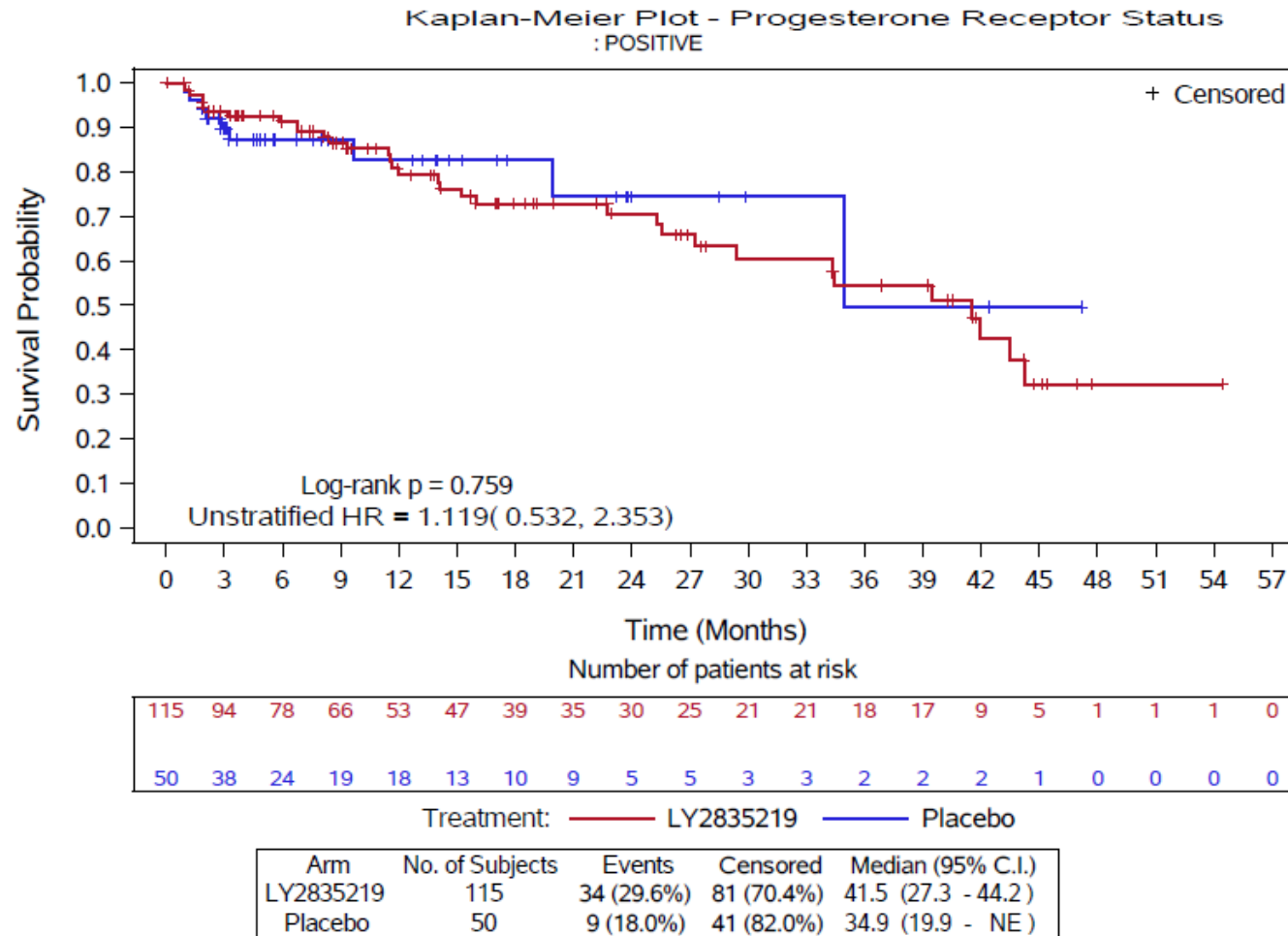
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



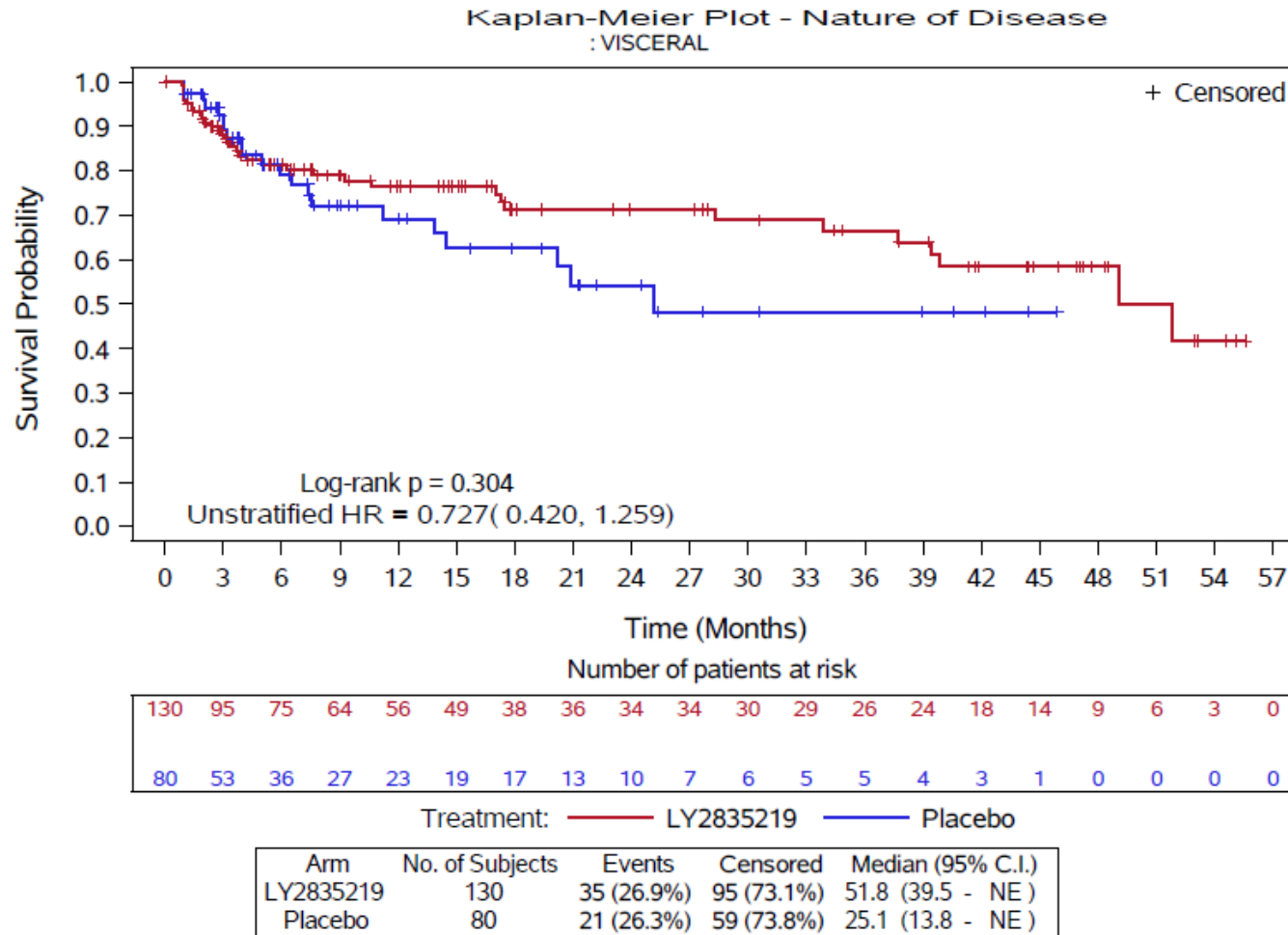
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Insomnia (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



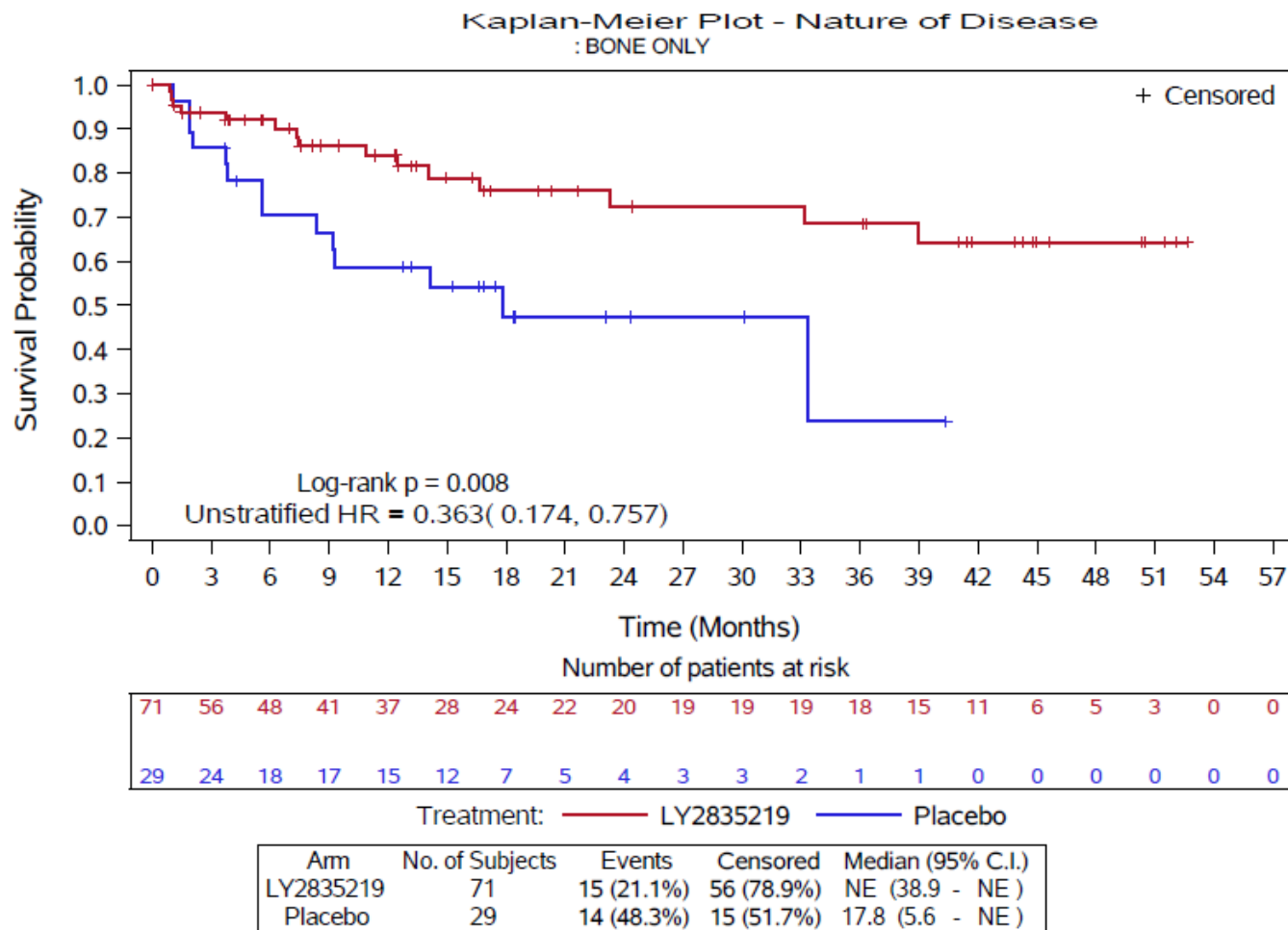
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Pain (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



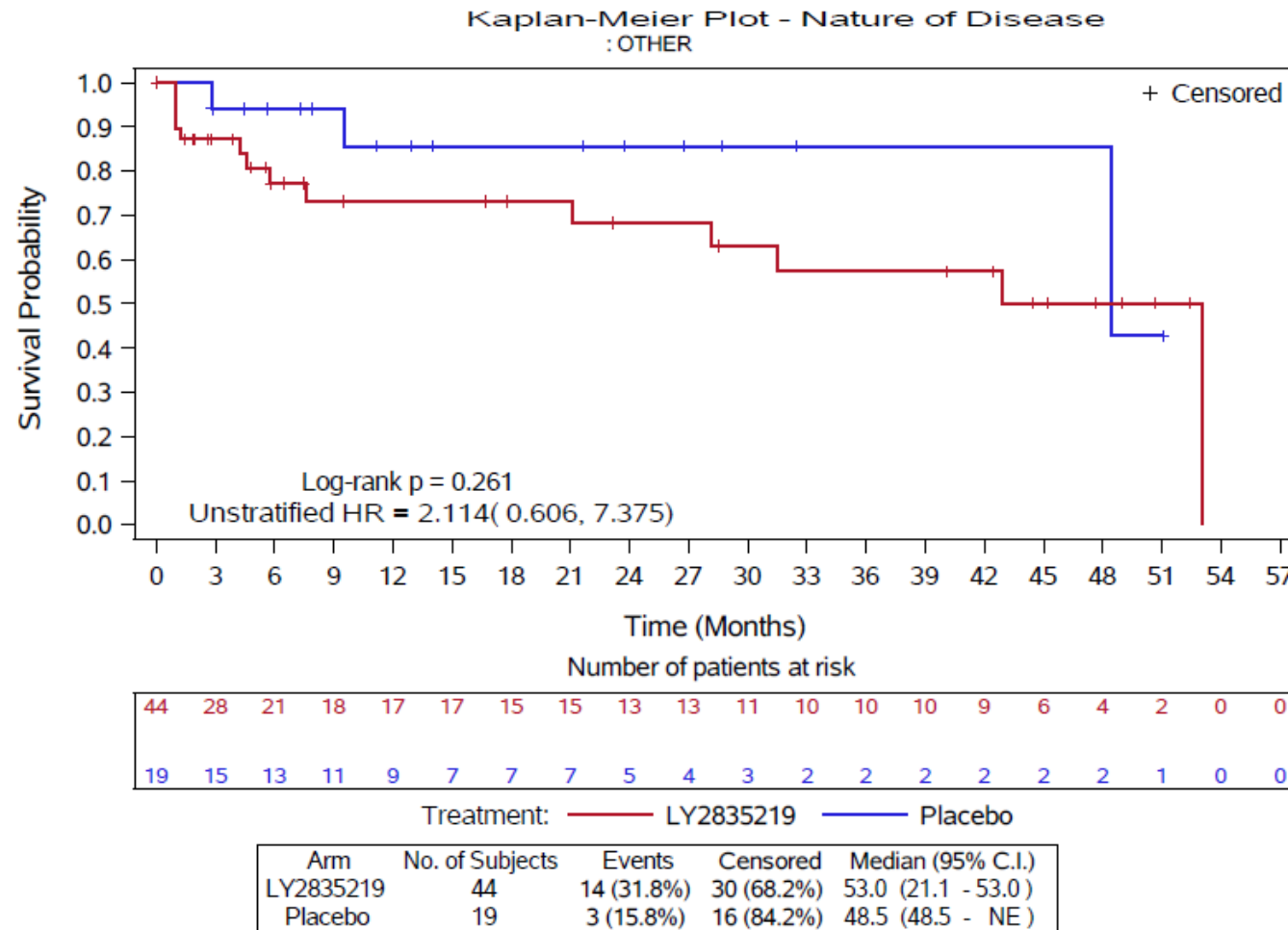
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Pain (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



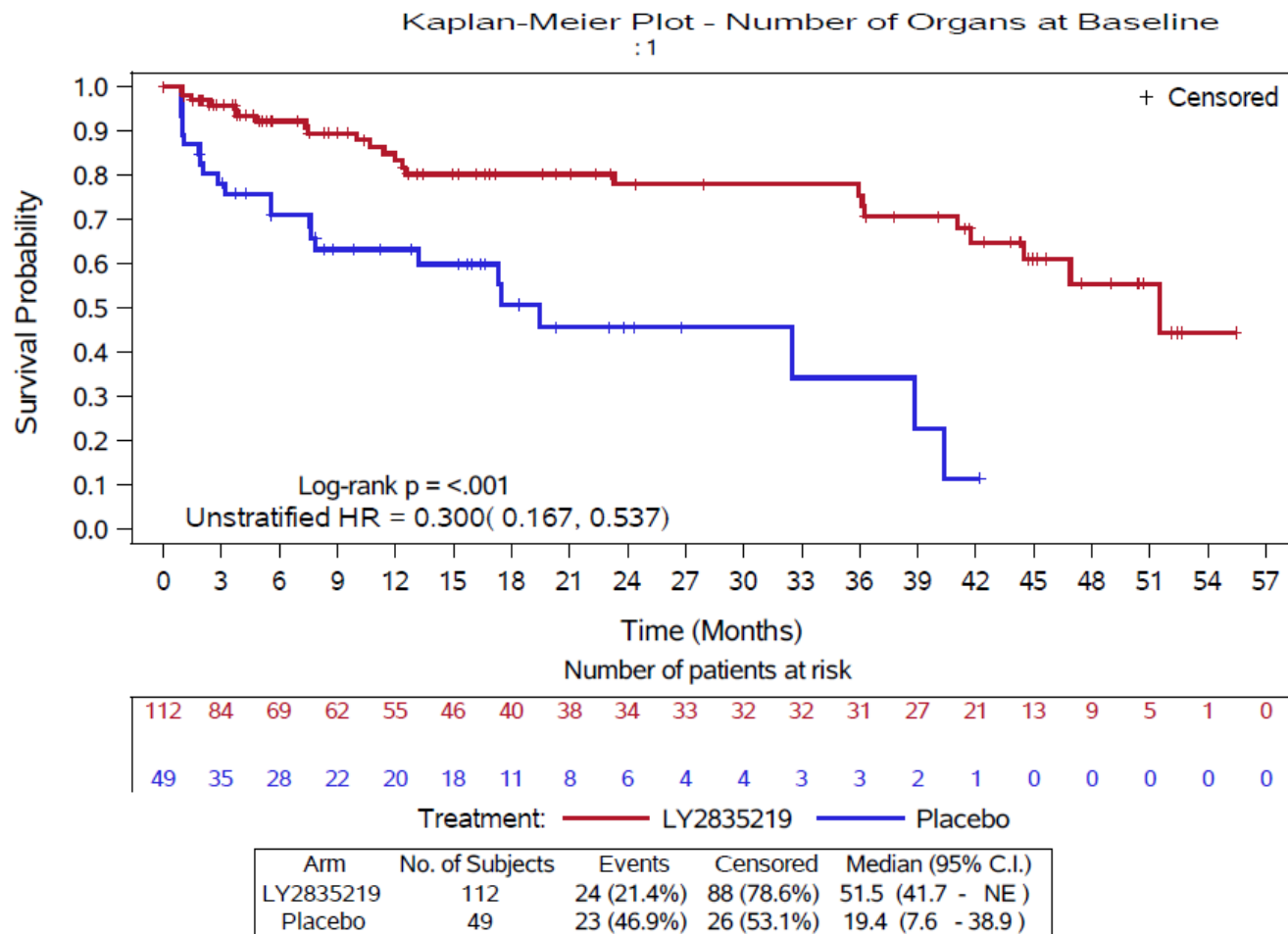
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Pain (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



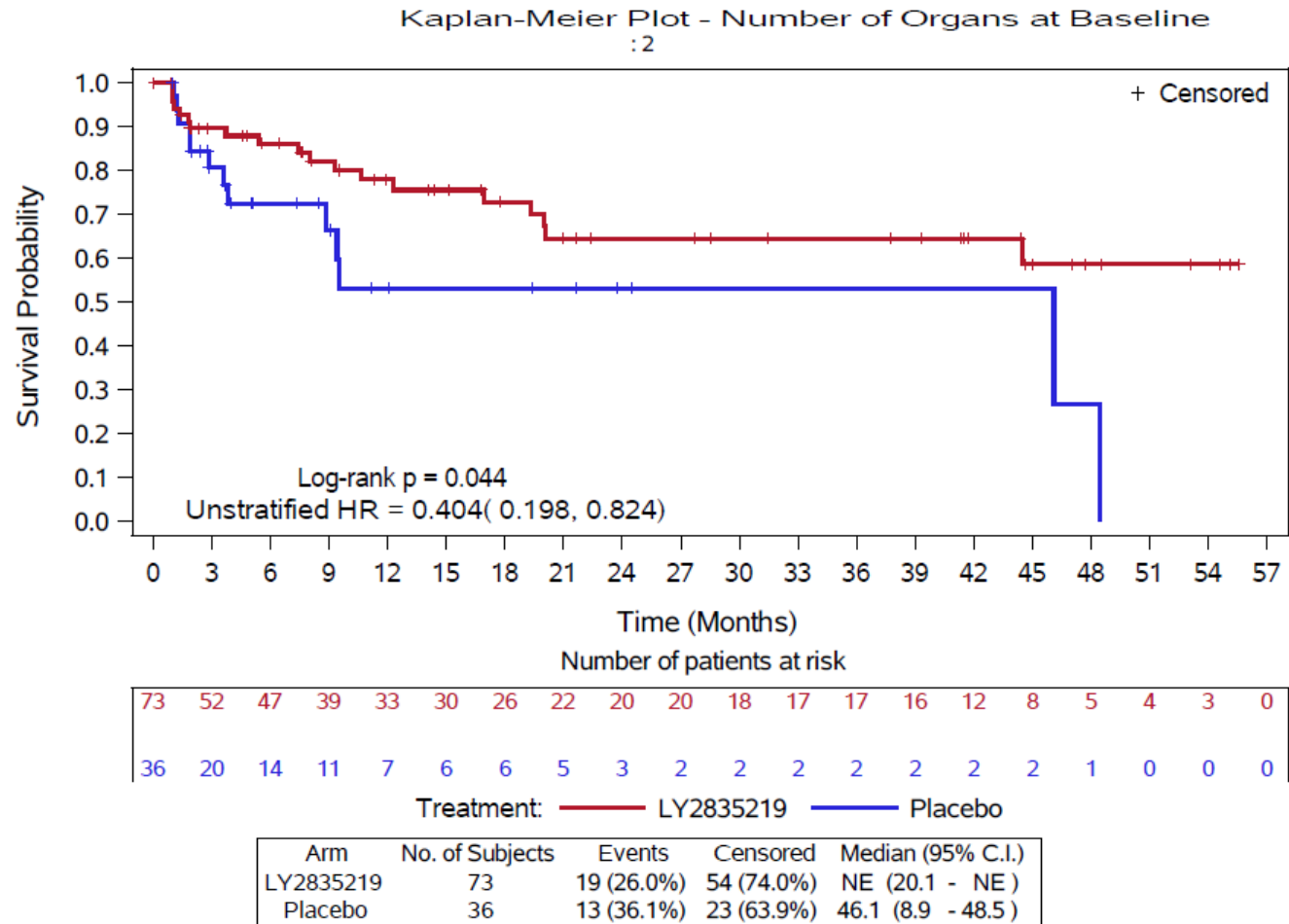
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



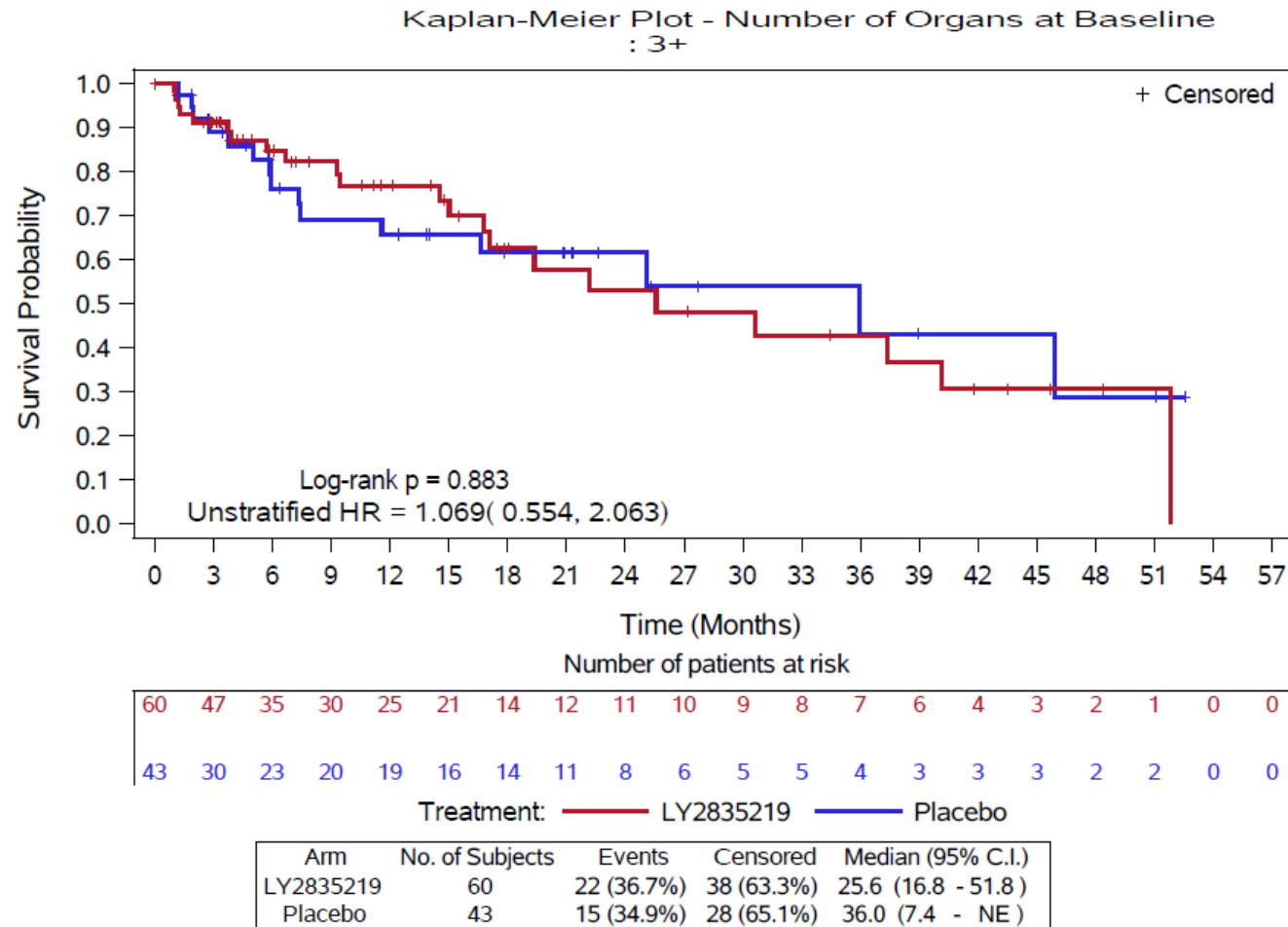
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



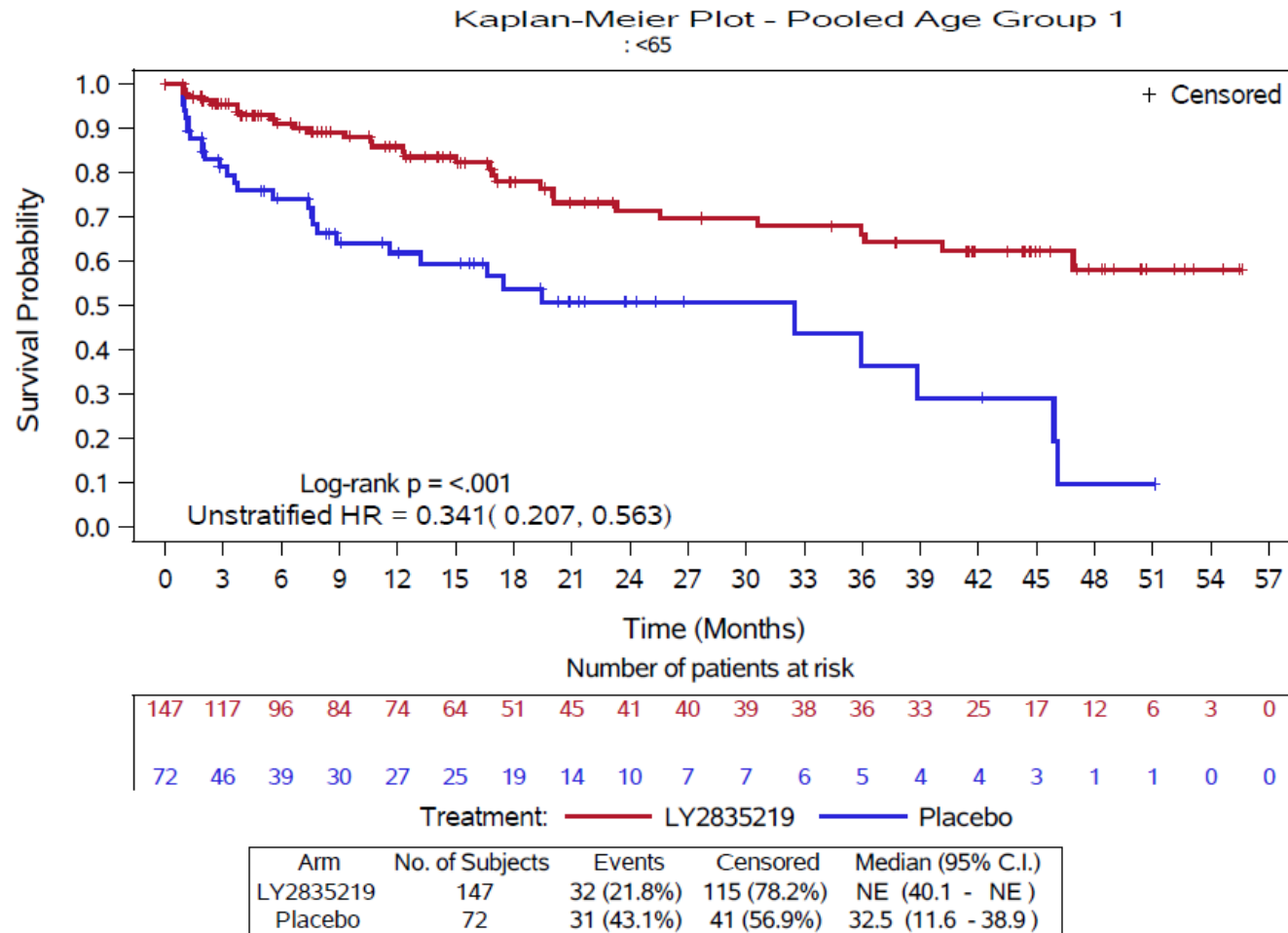
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



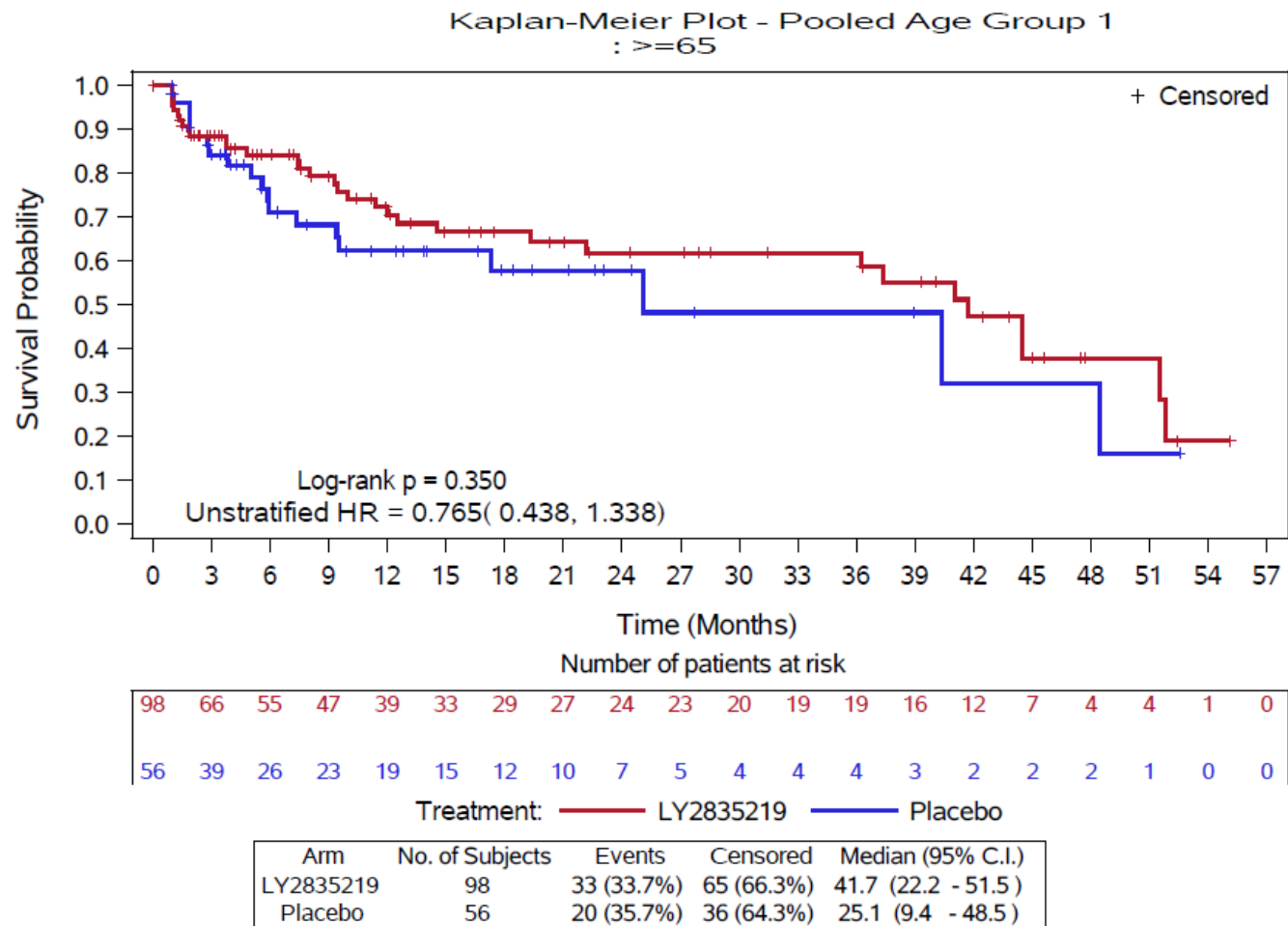
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



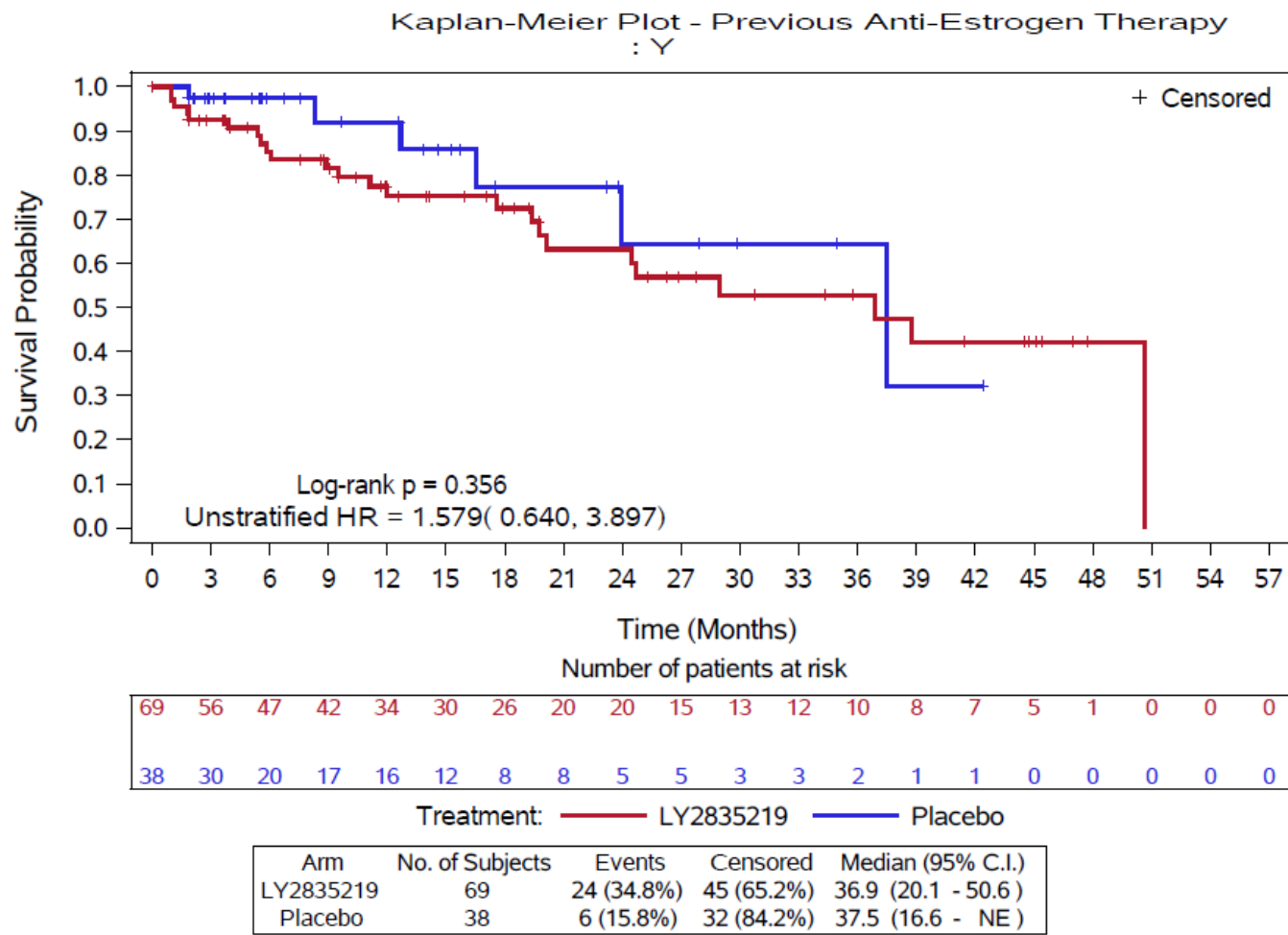
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

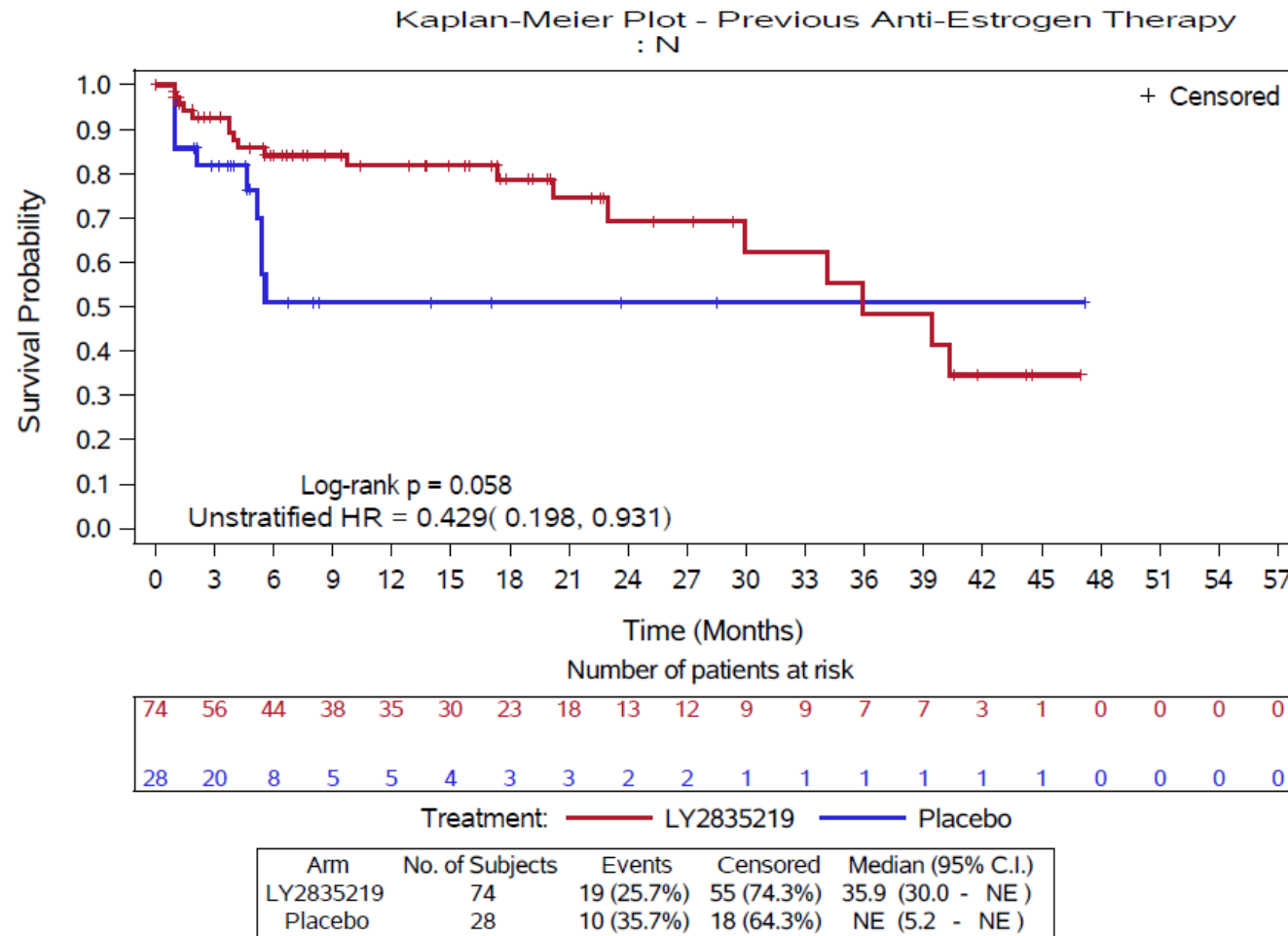


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

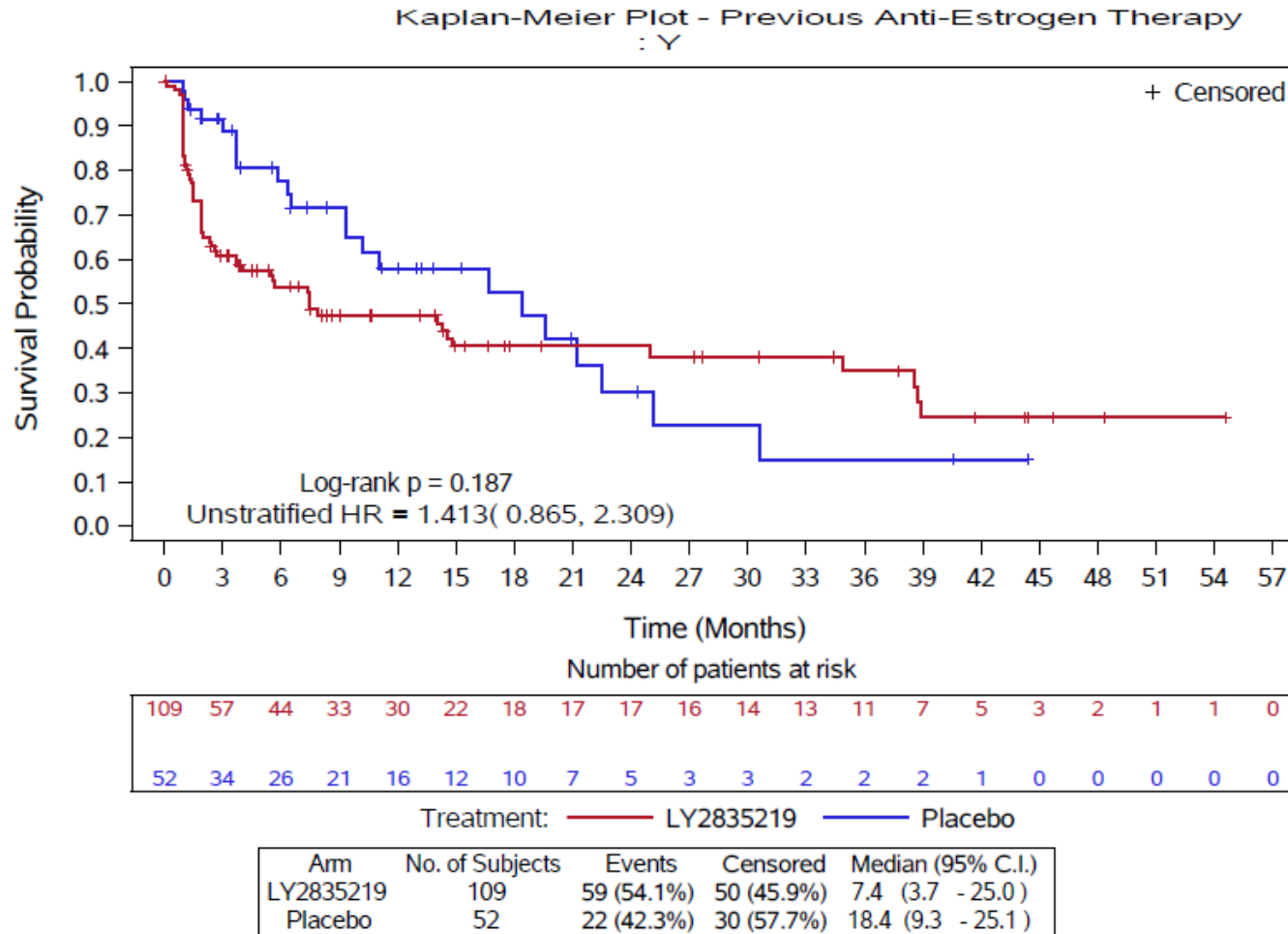


Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Symptom Scales / Items:
 Arm Symptoms (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



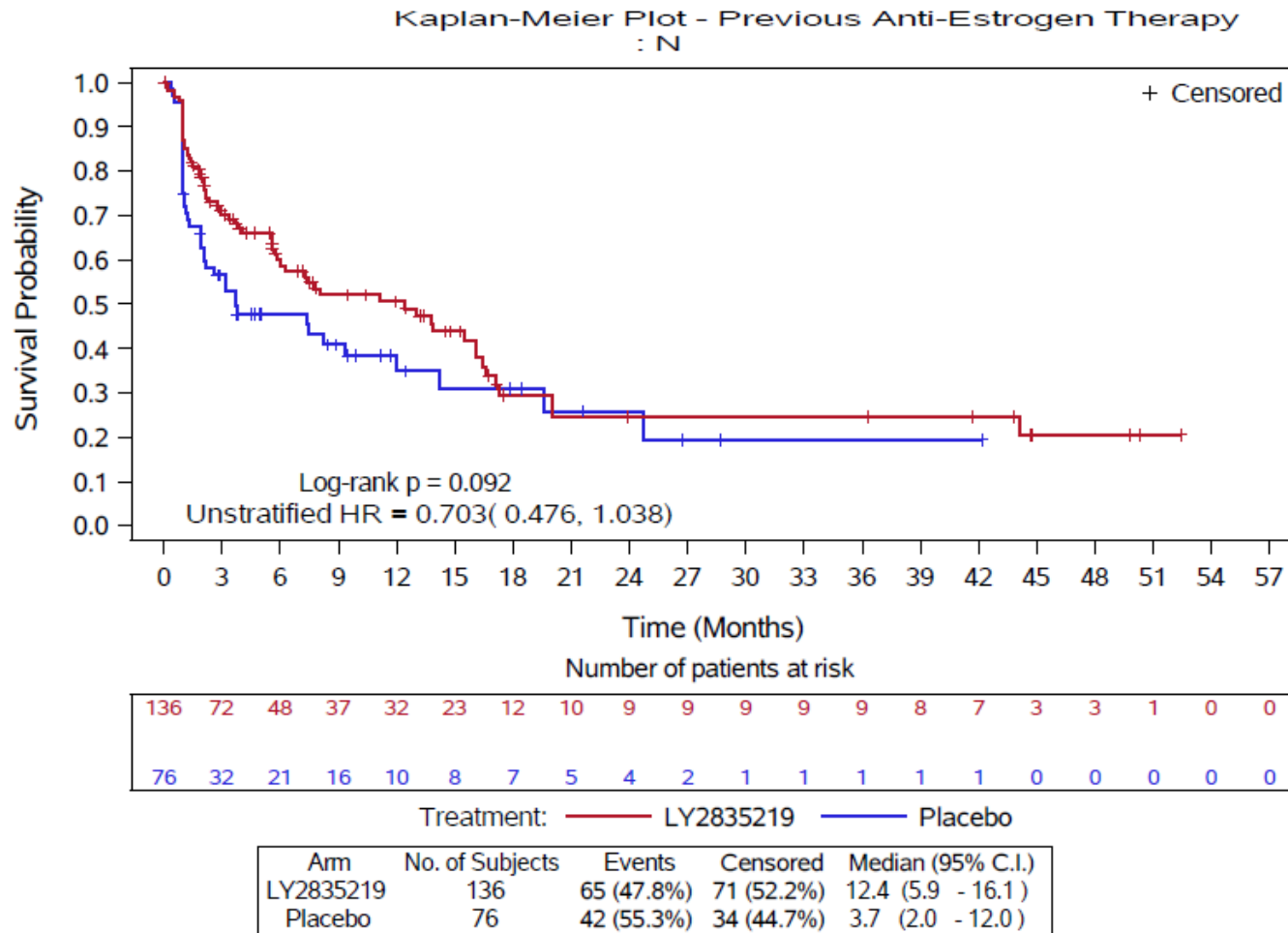
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



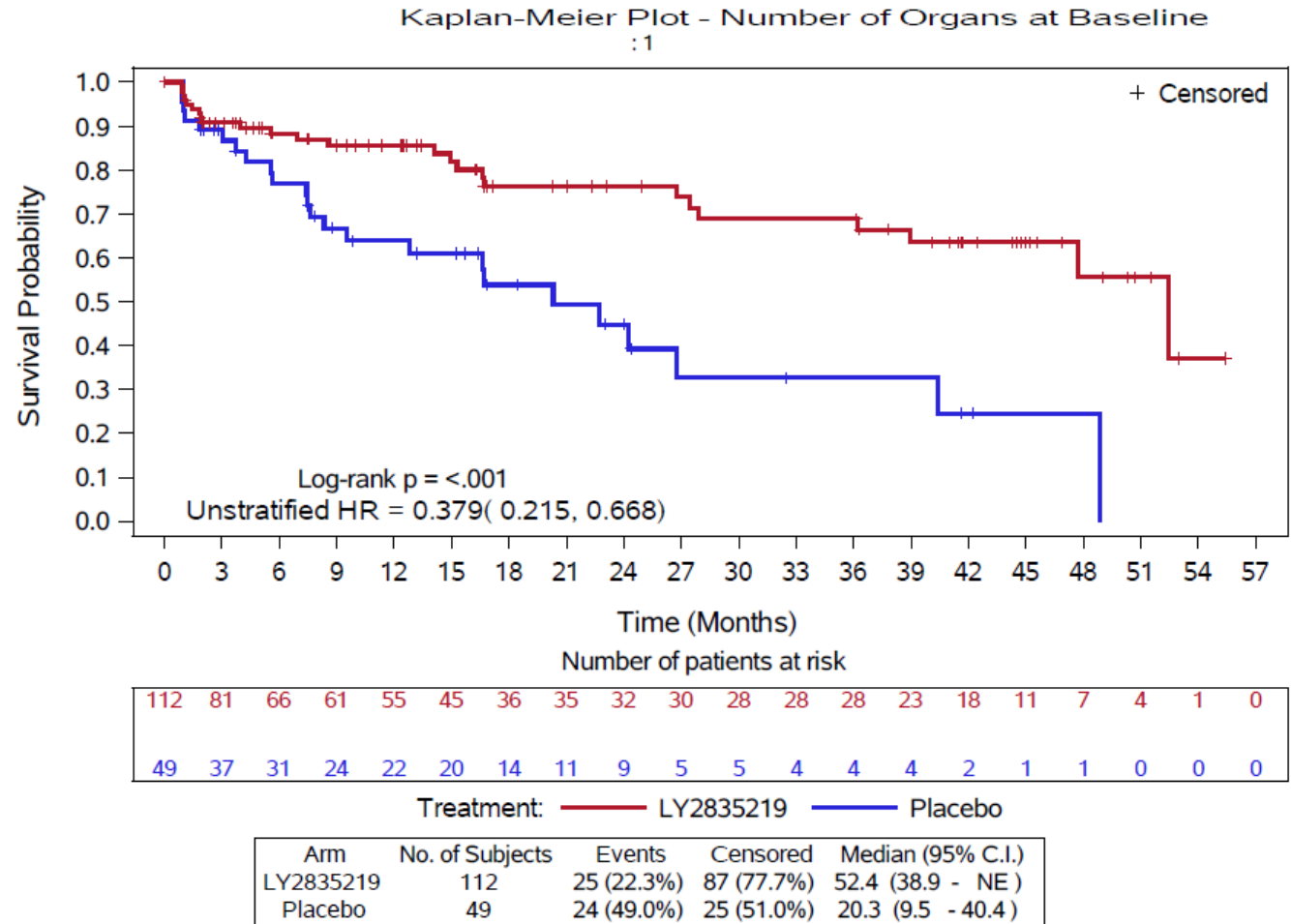
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



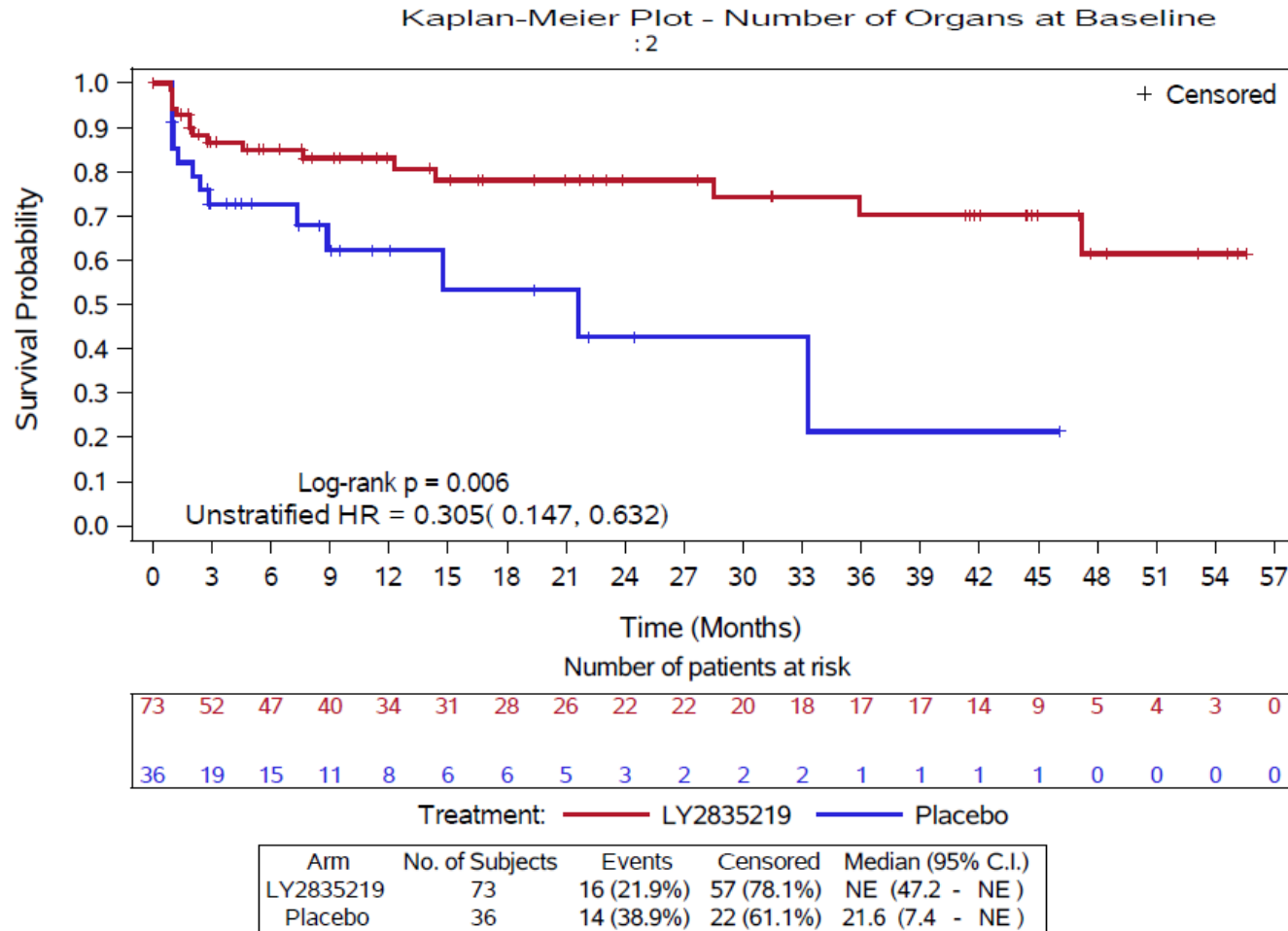
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



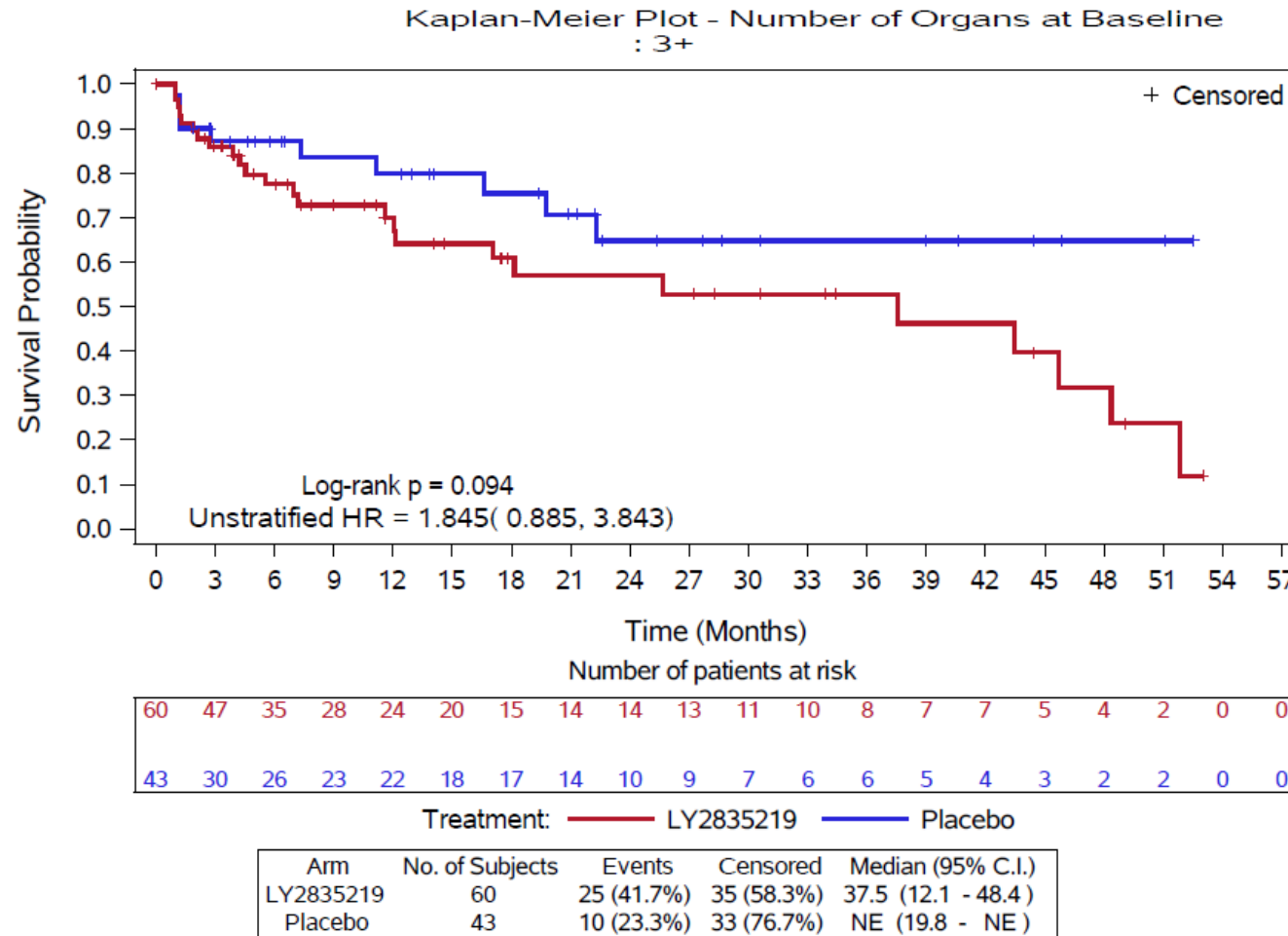
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



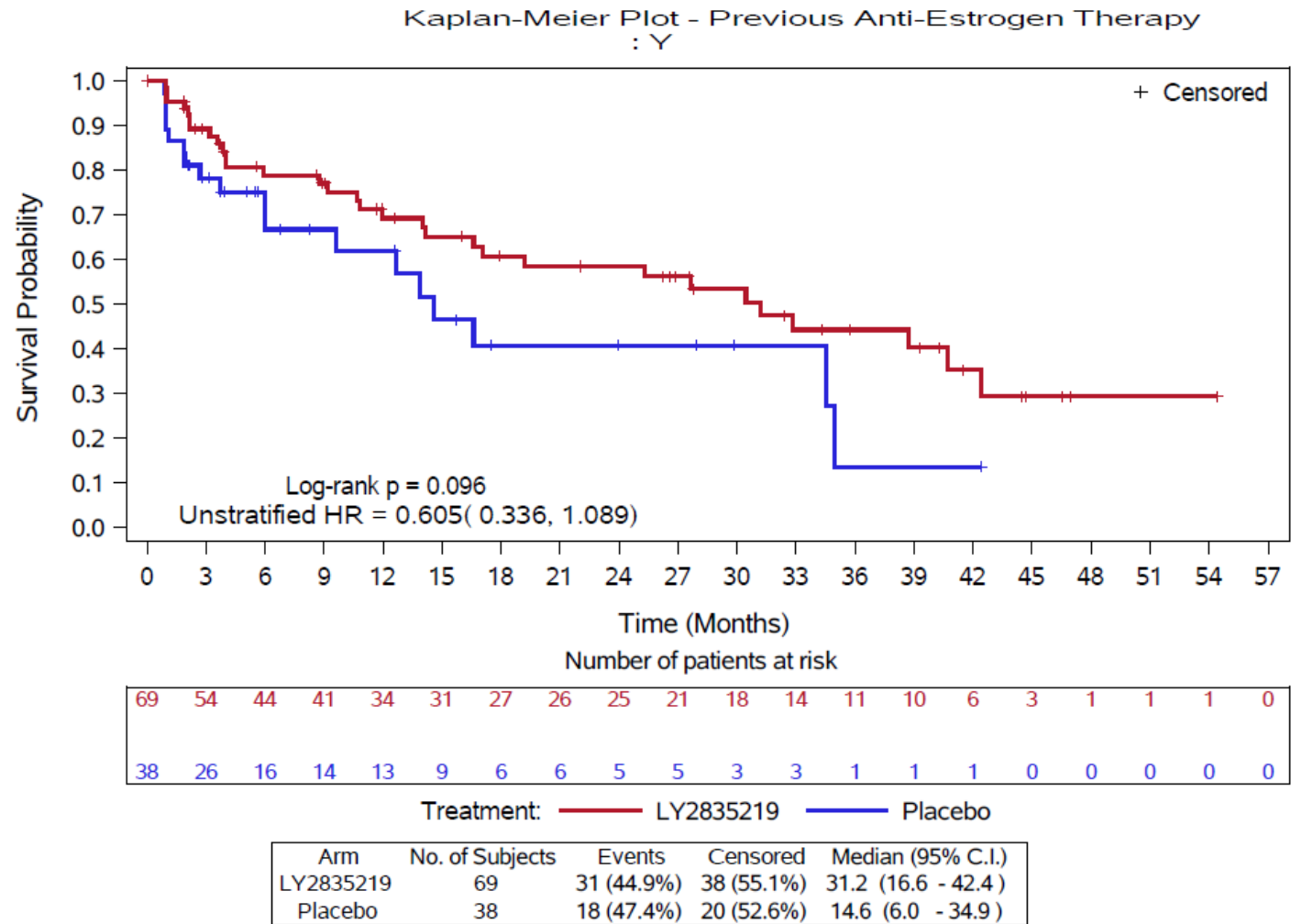
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



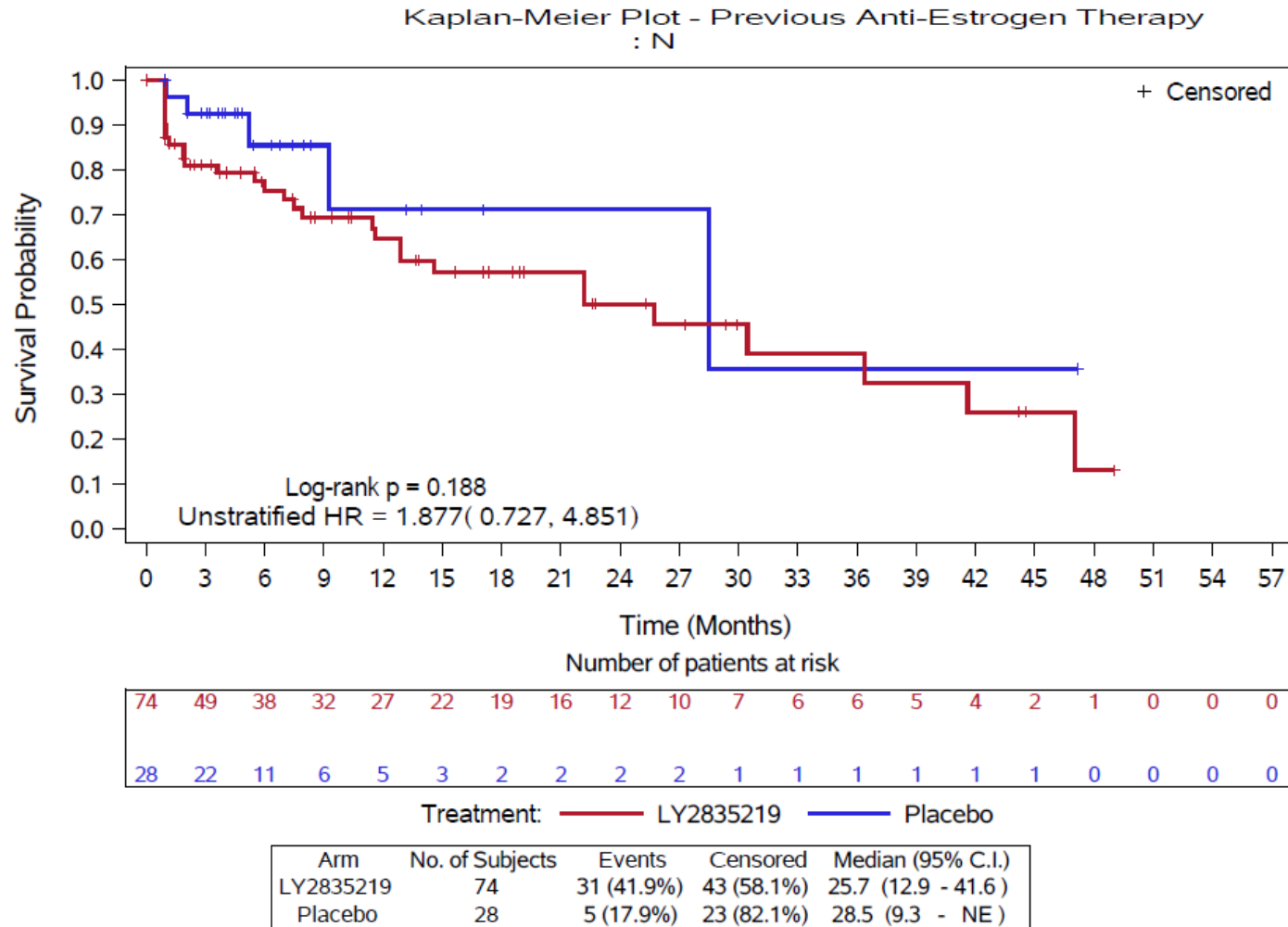
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



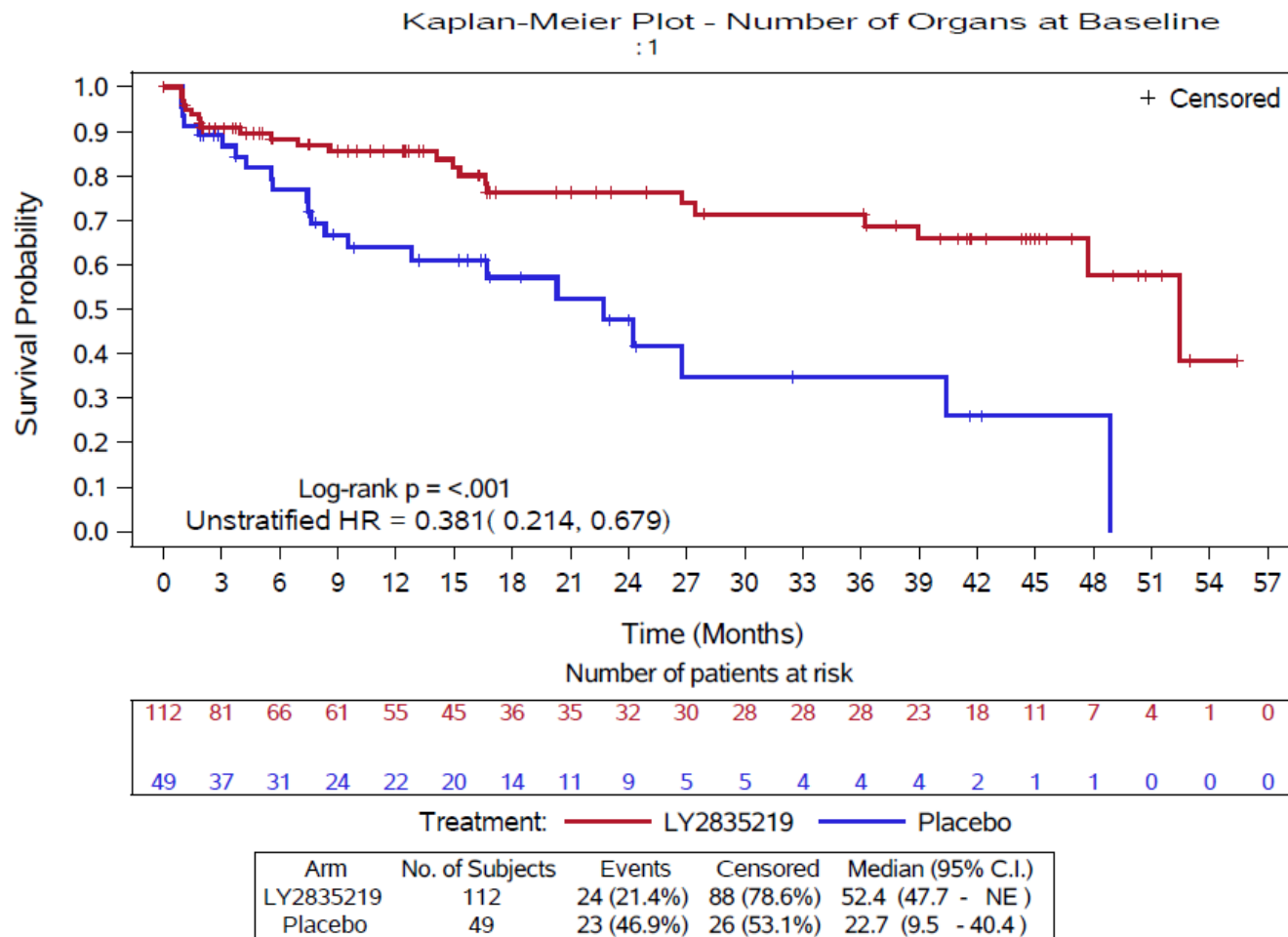
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



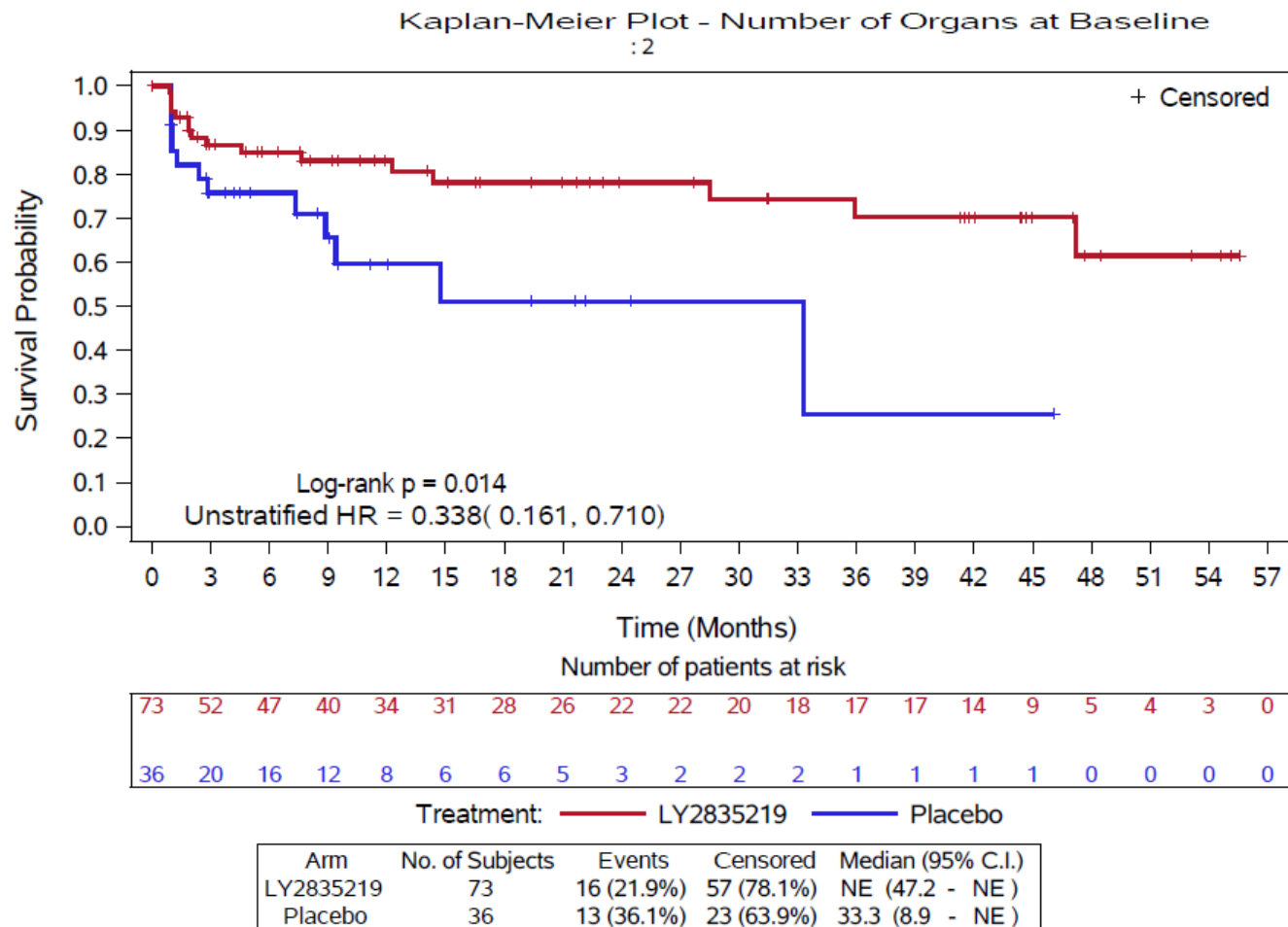
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (MID 10) (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



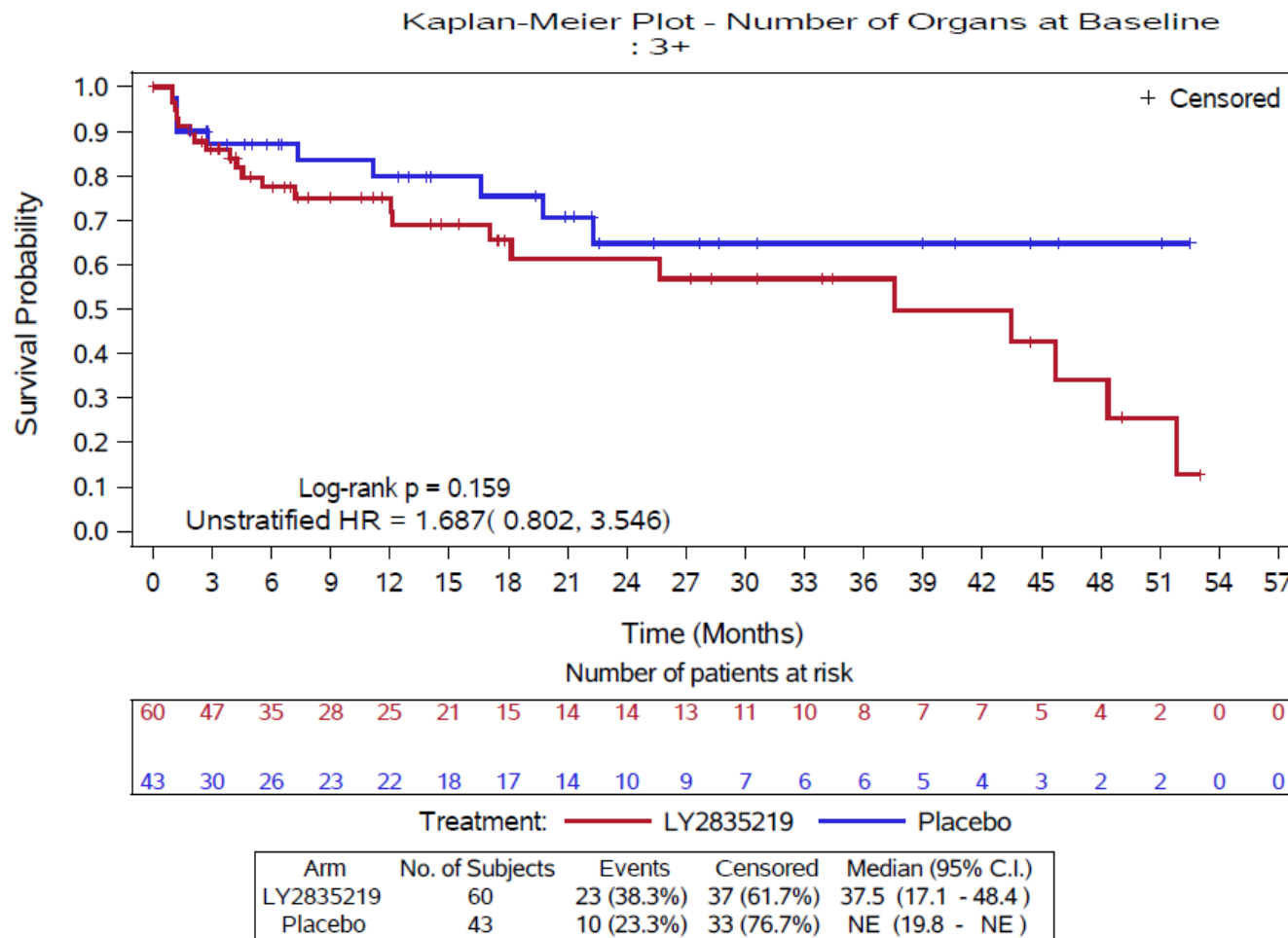
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (MID 10) (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



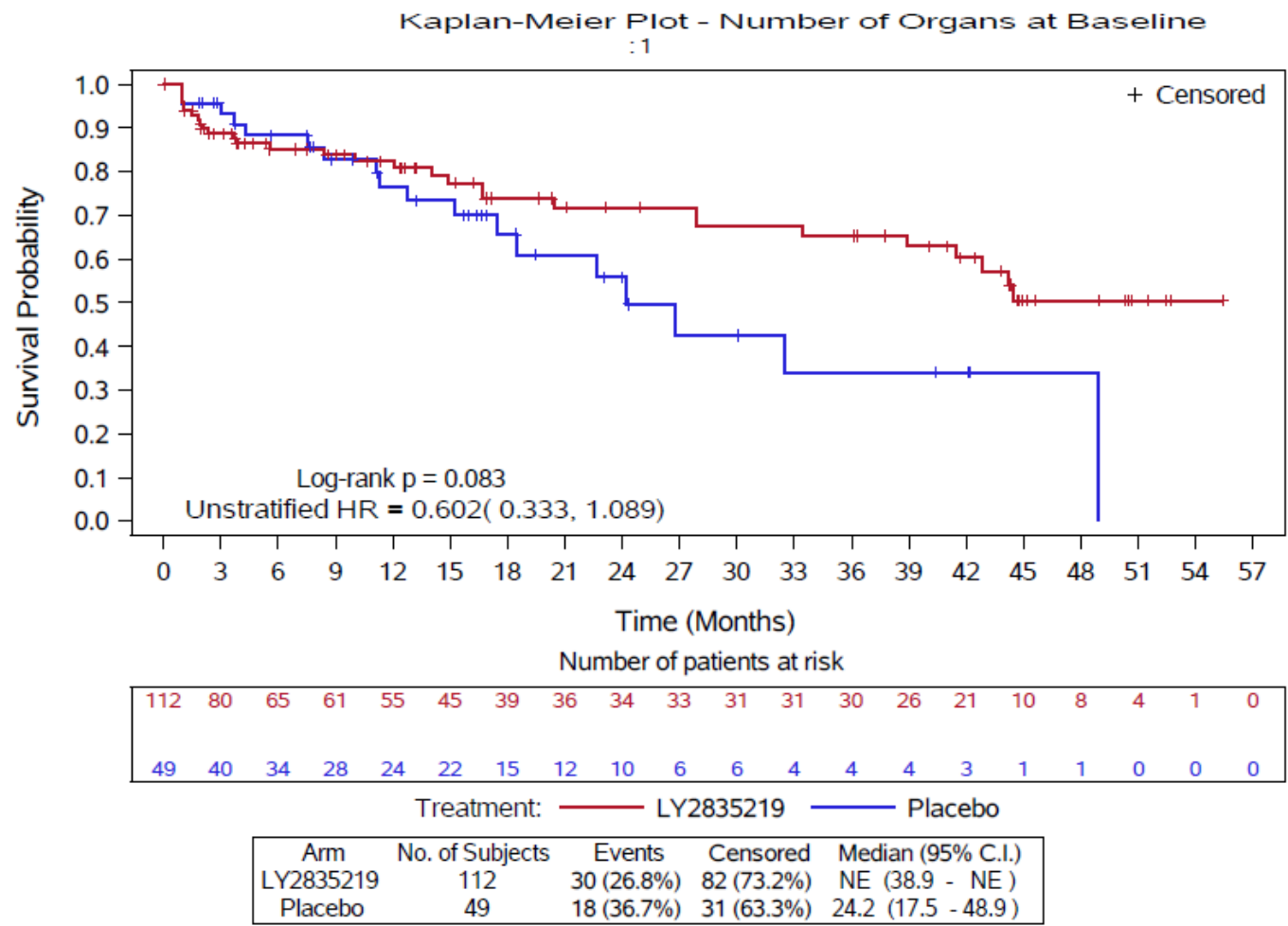
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening in EQ-5DL VAS Score (MID 10) (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



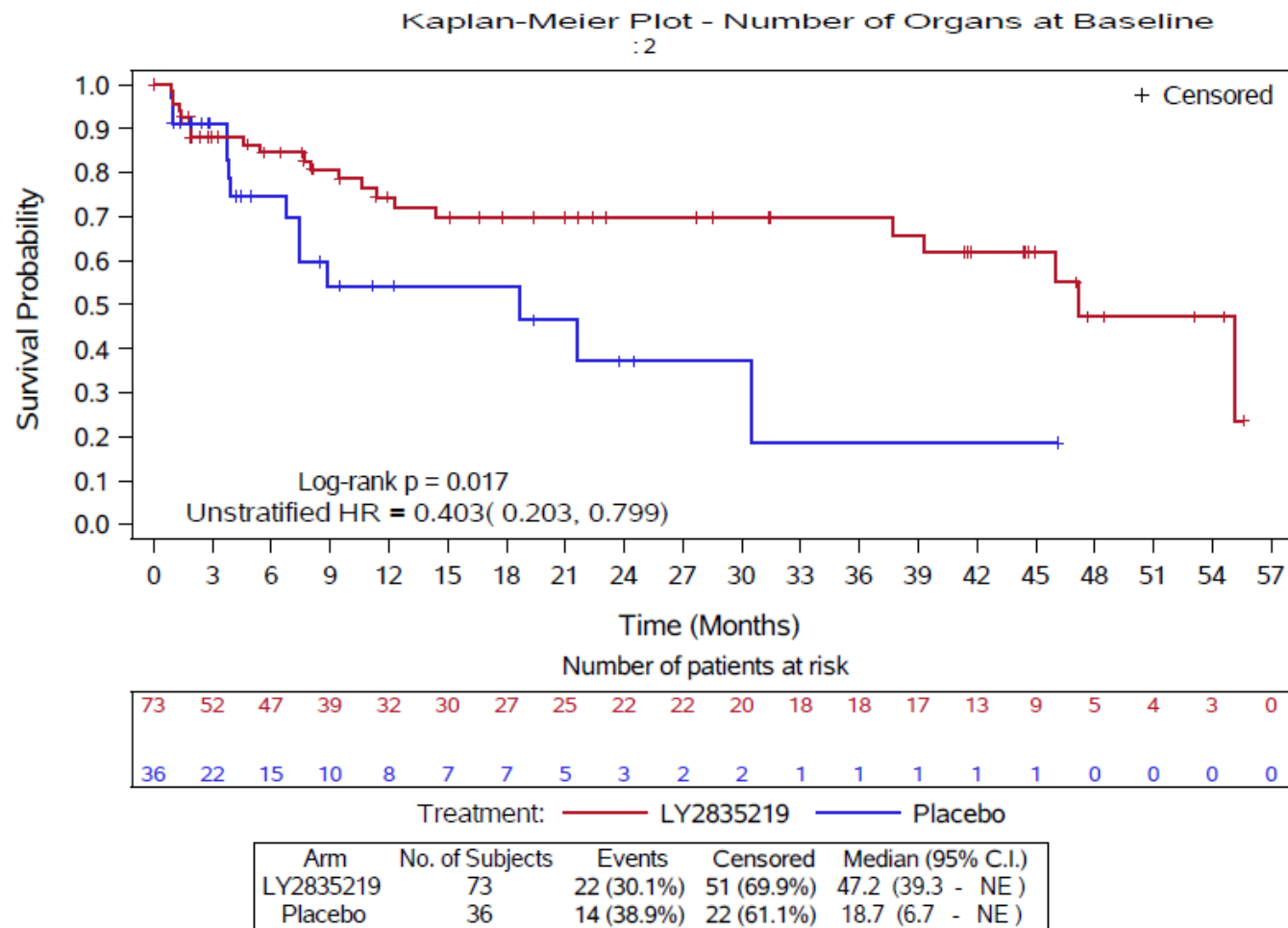
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Global Health Status / QoL (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



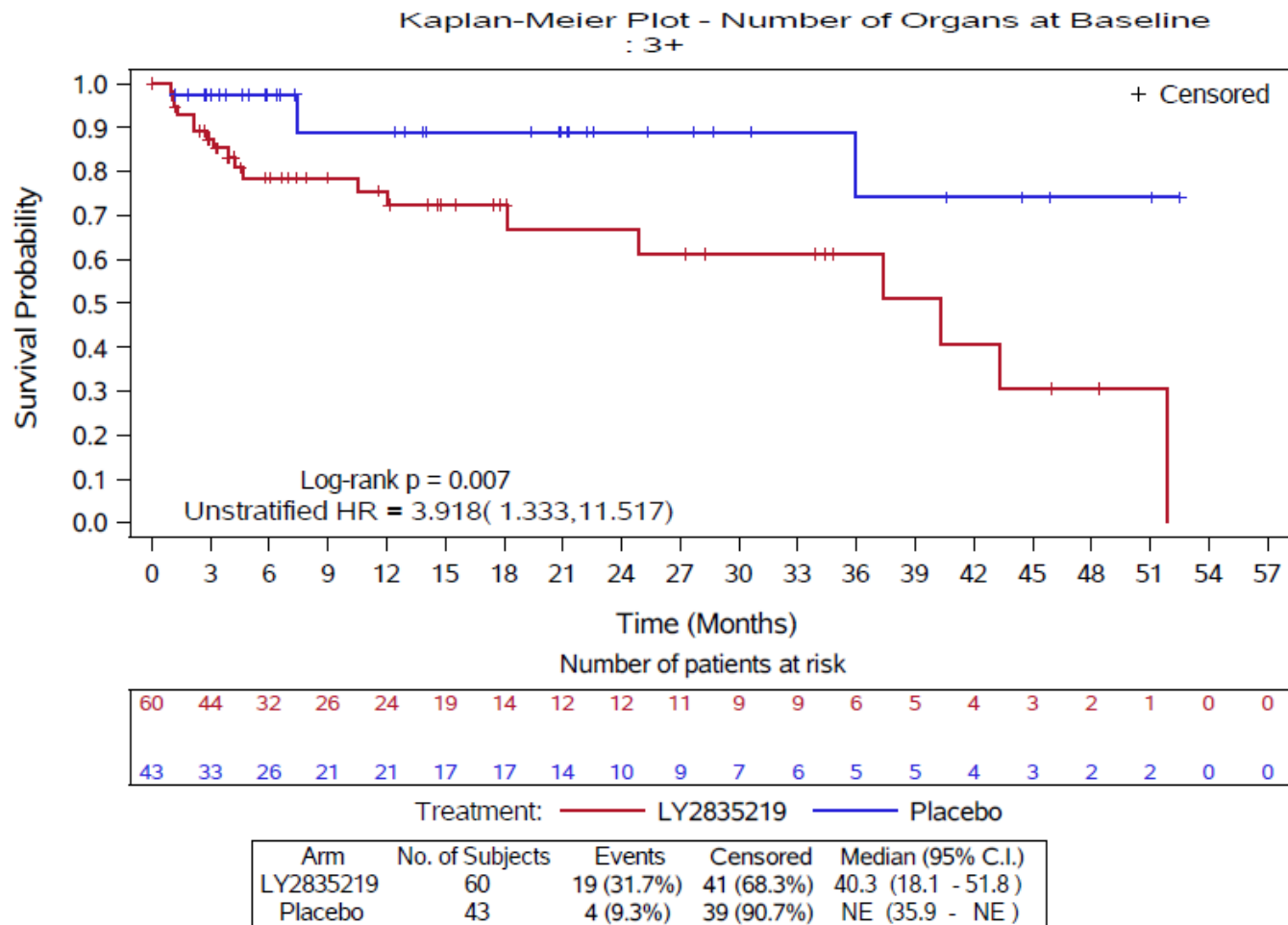
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Global Health Status / QoL (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



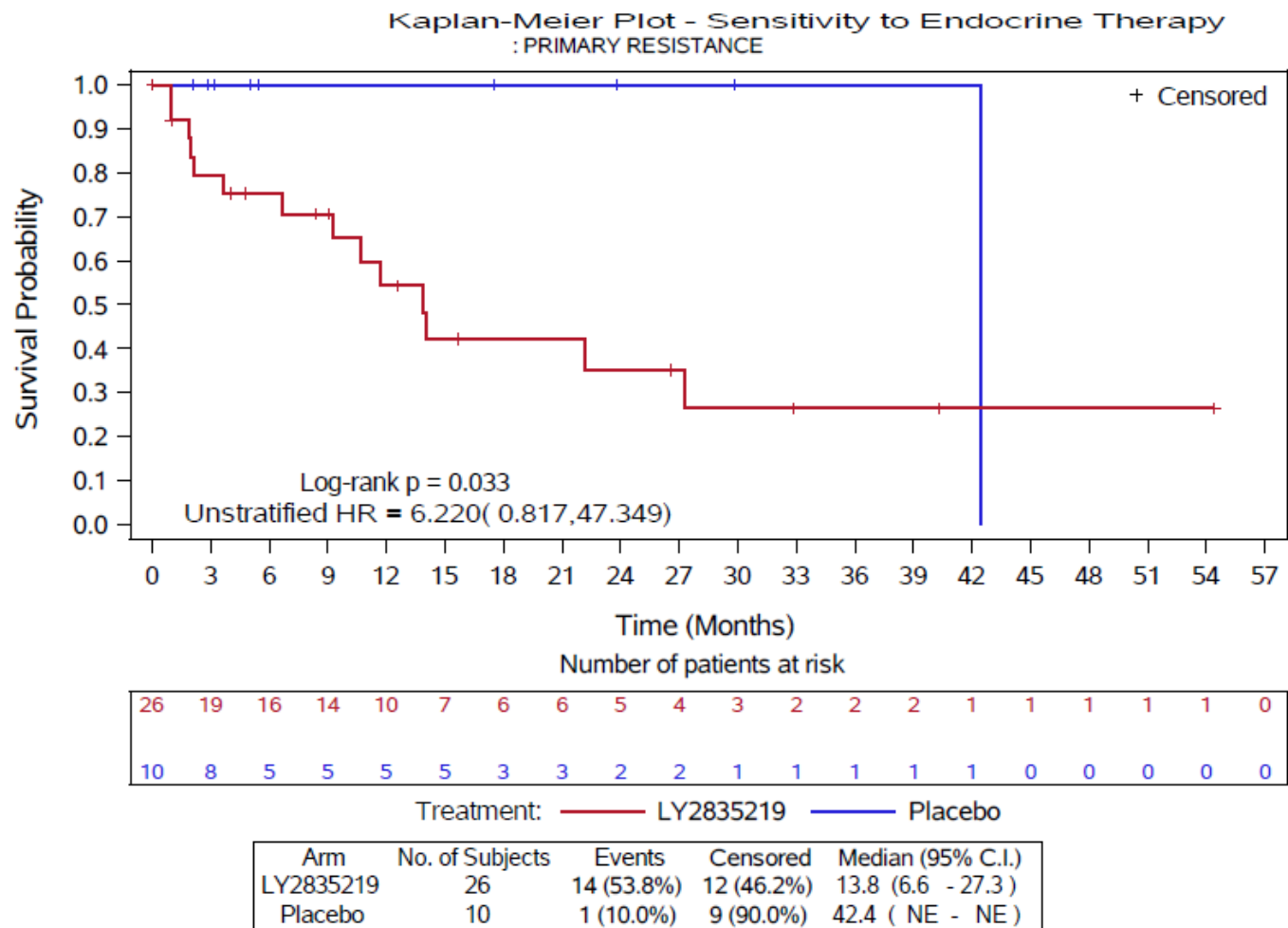
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Global Health Status / QoL (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



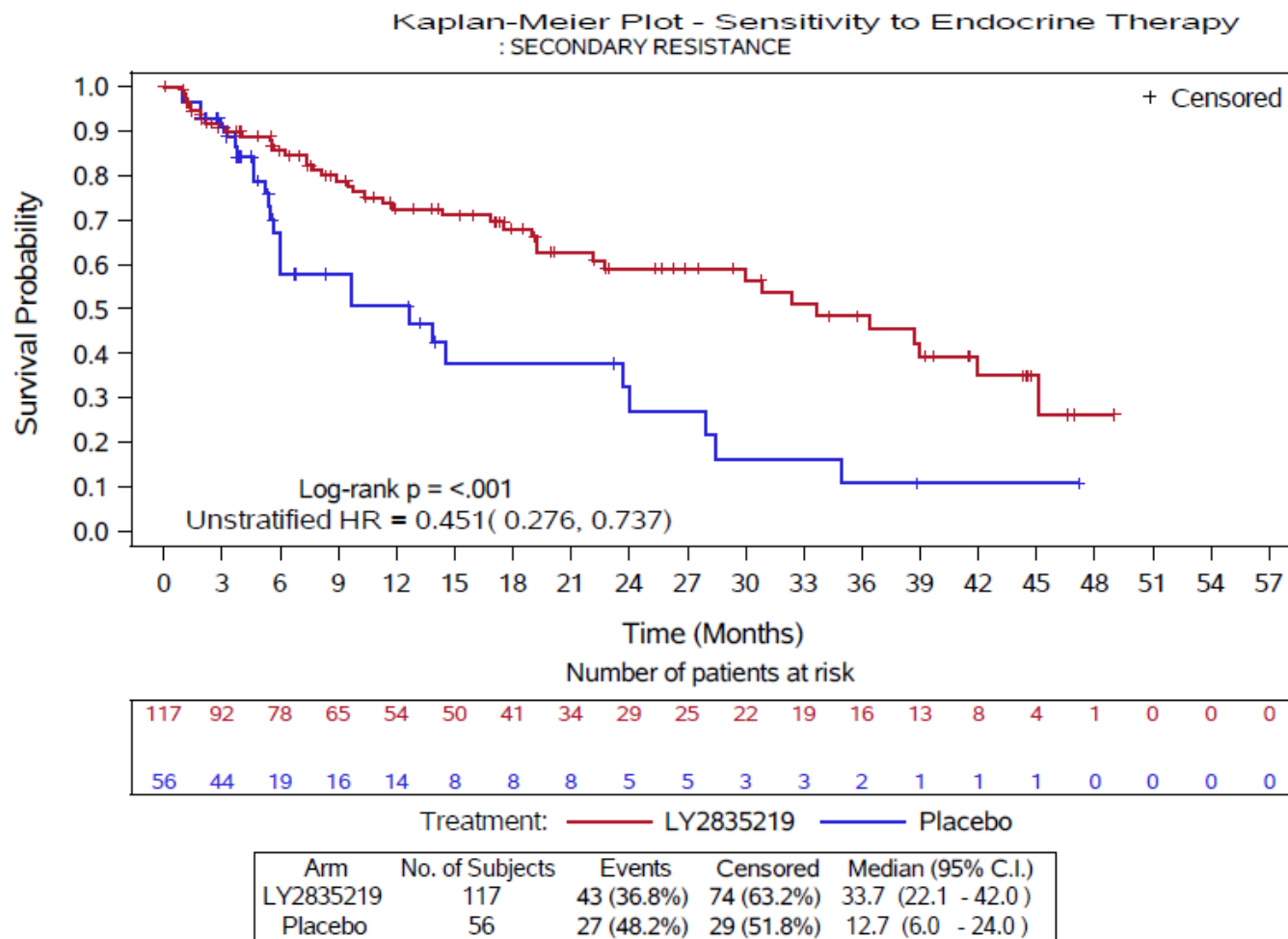
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Global Health Status / Qol (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



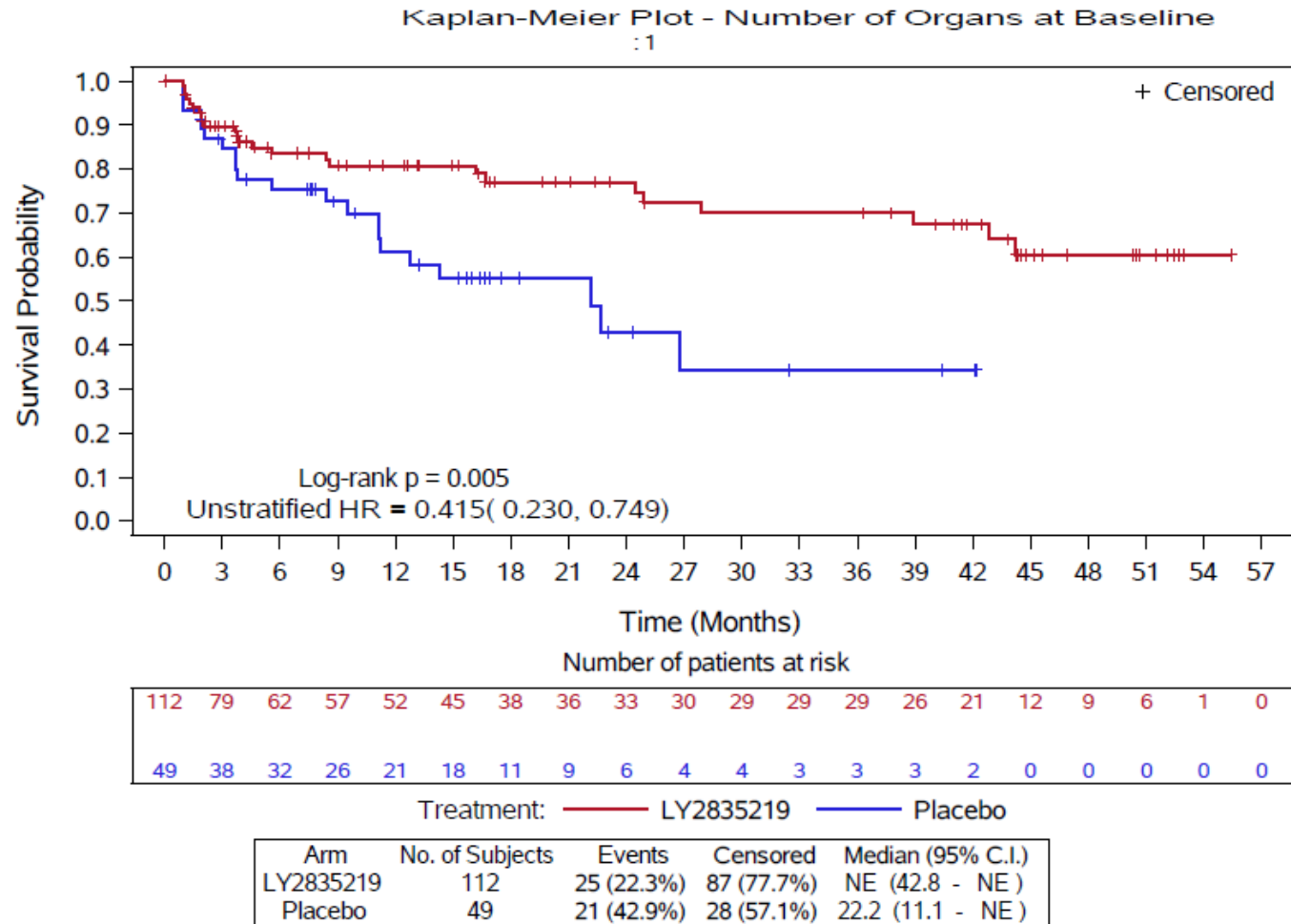
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Global Health Status / Qol (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



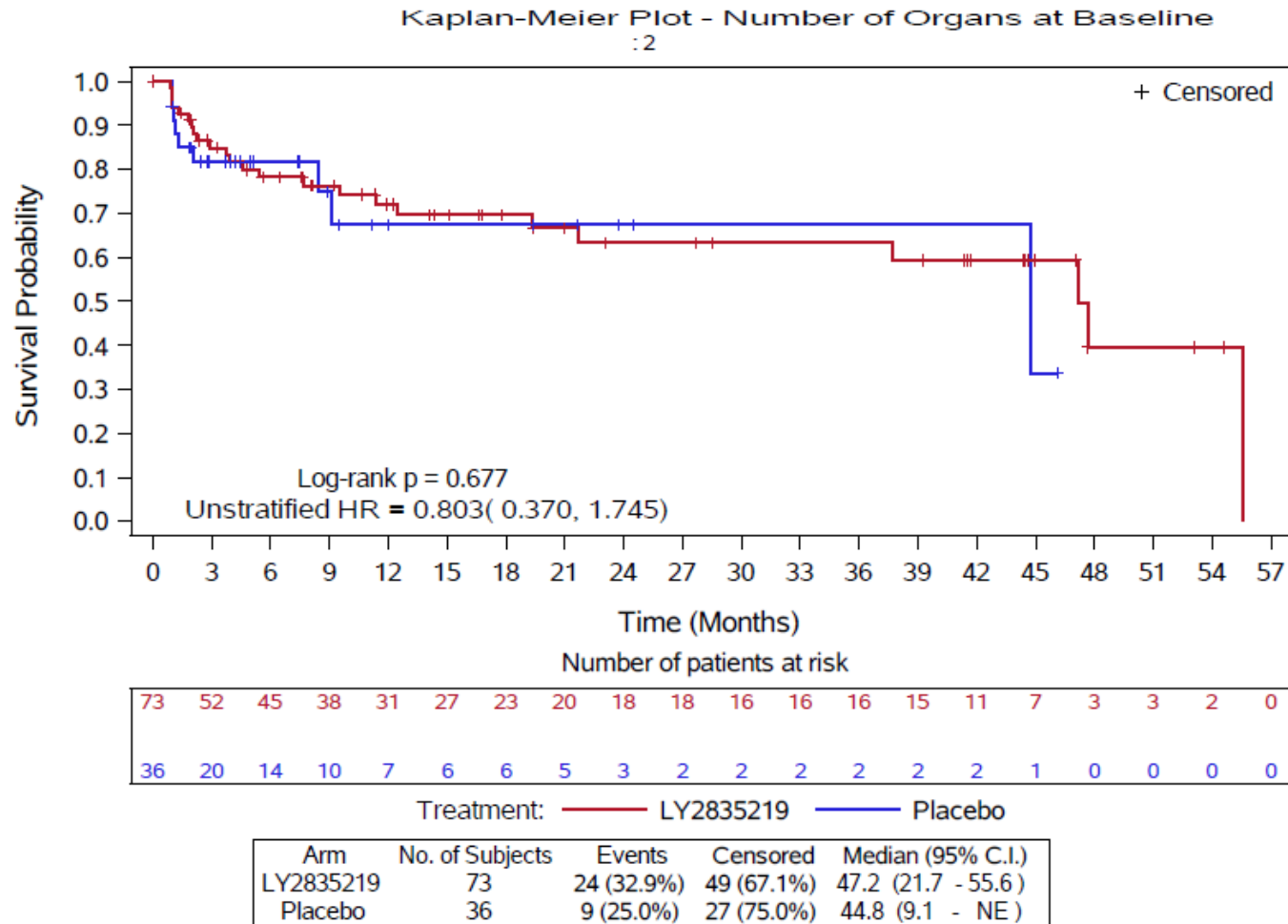
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



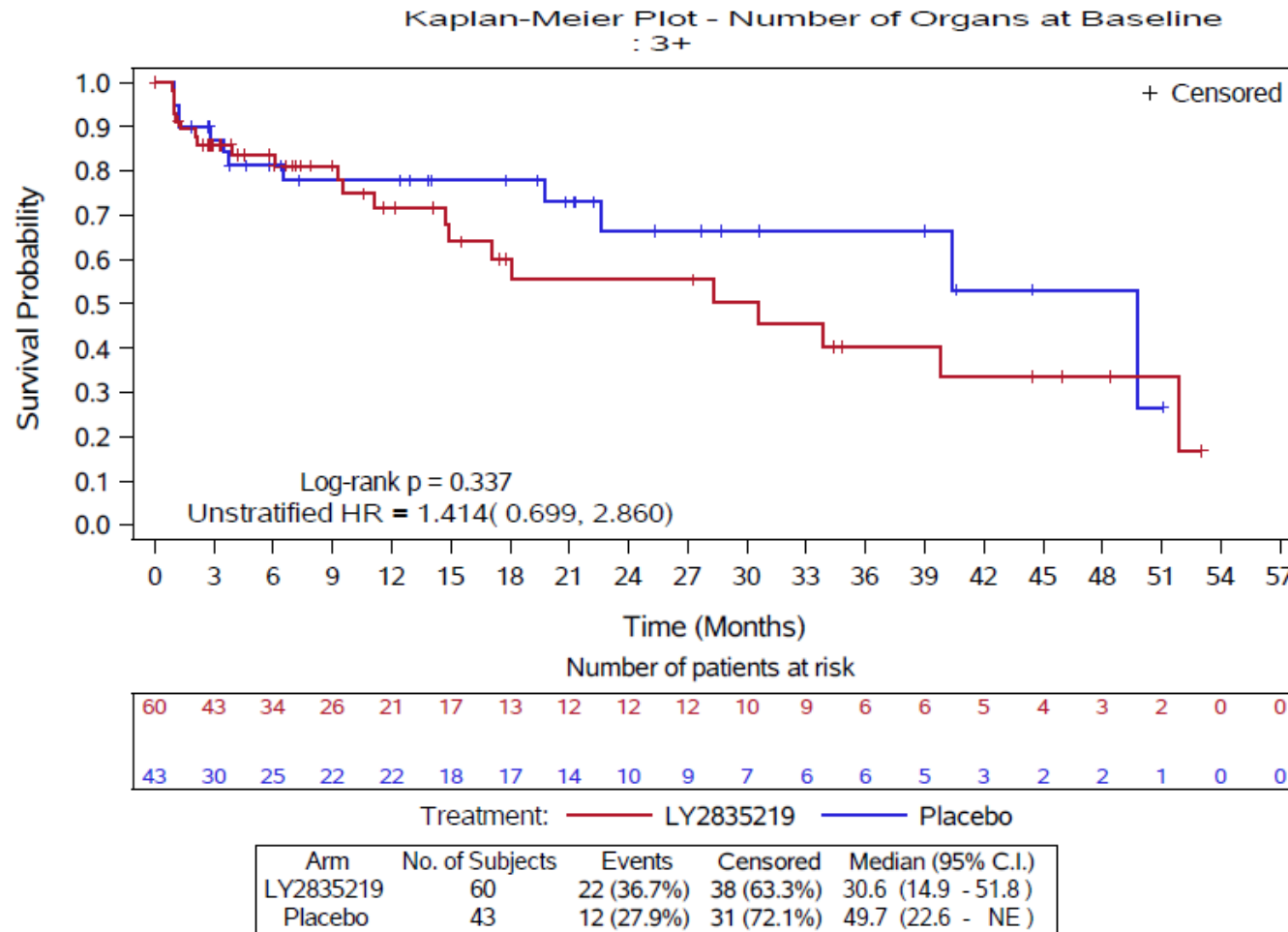
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



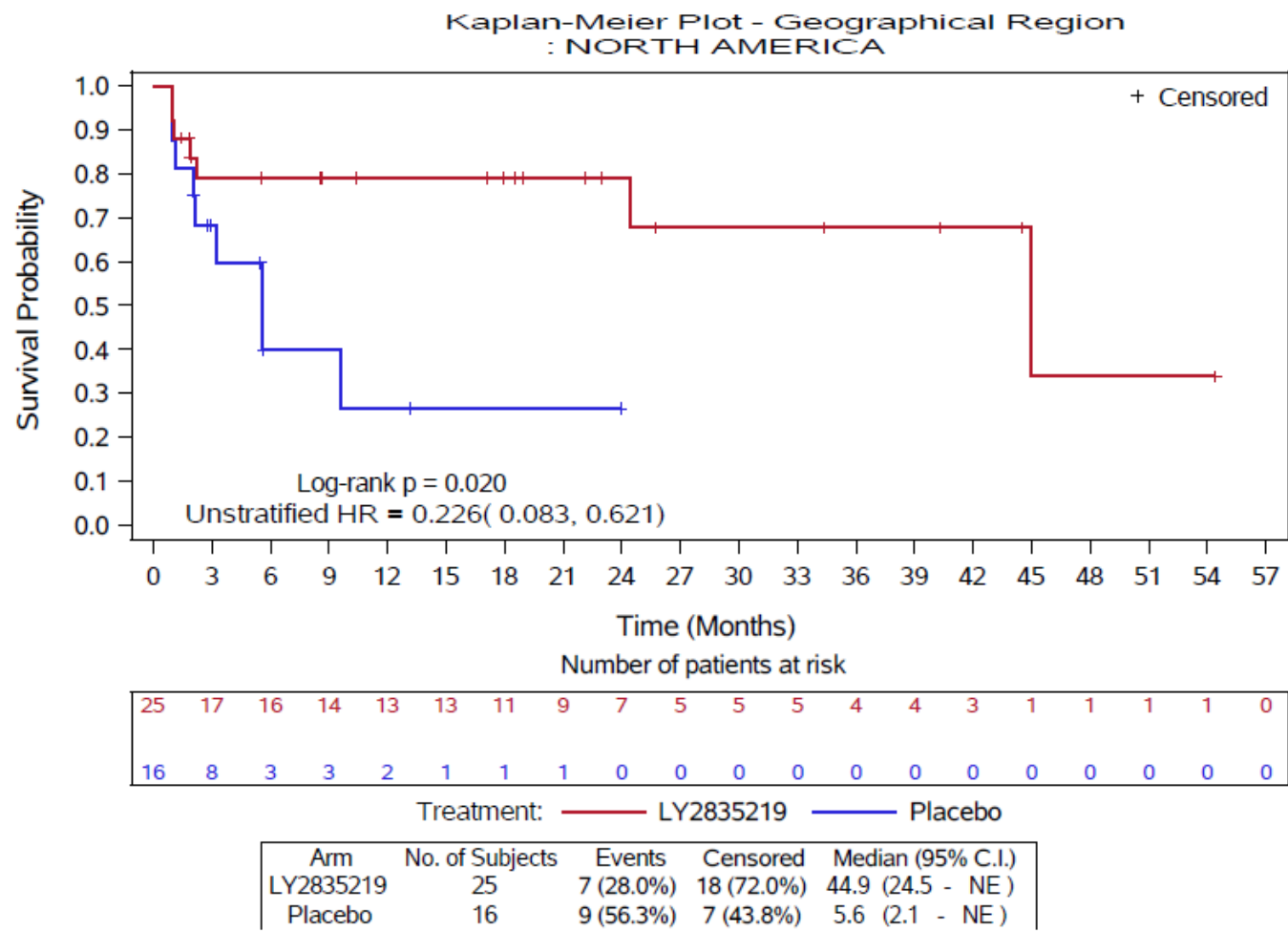
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



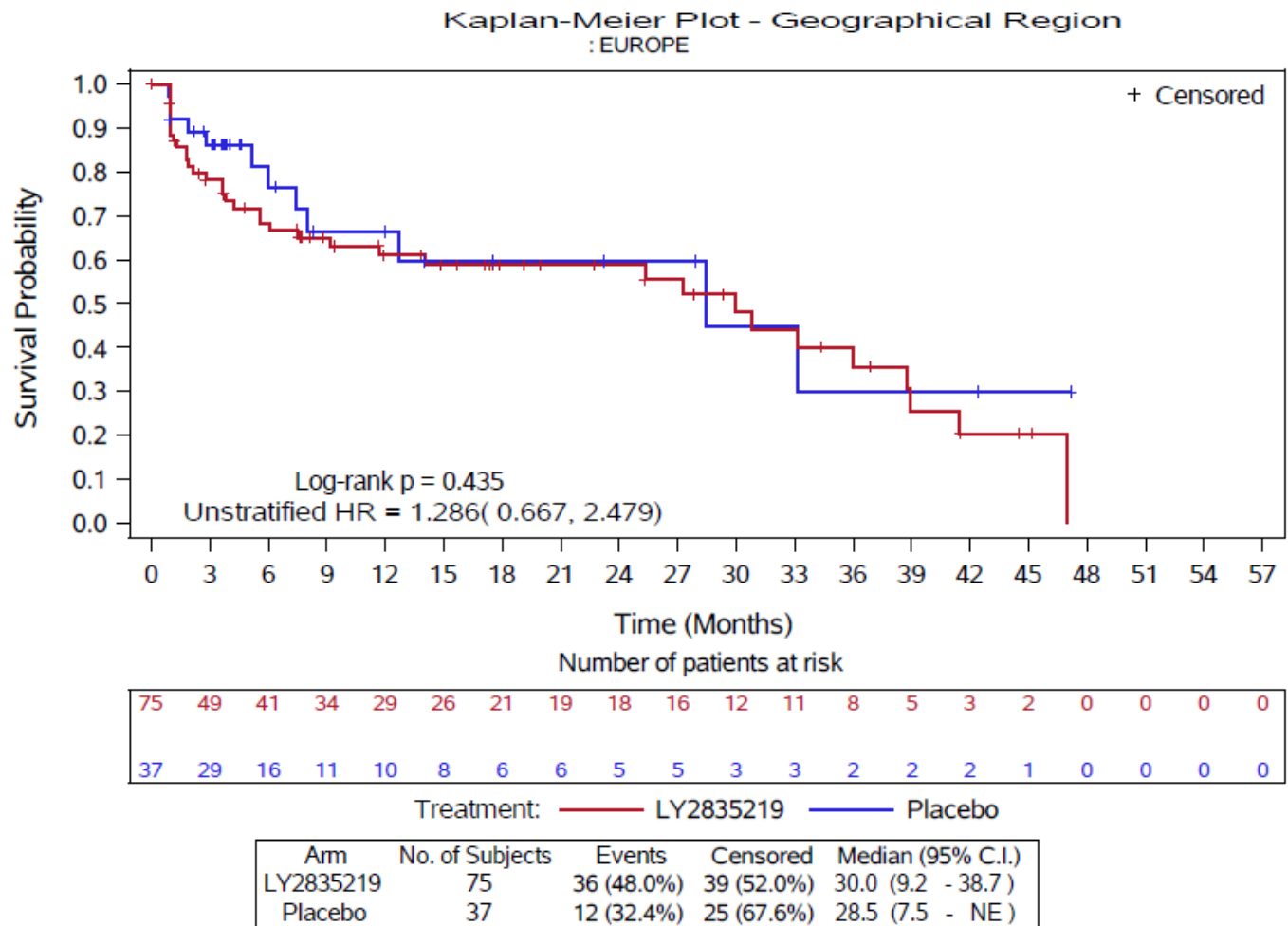
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



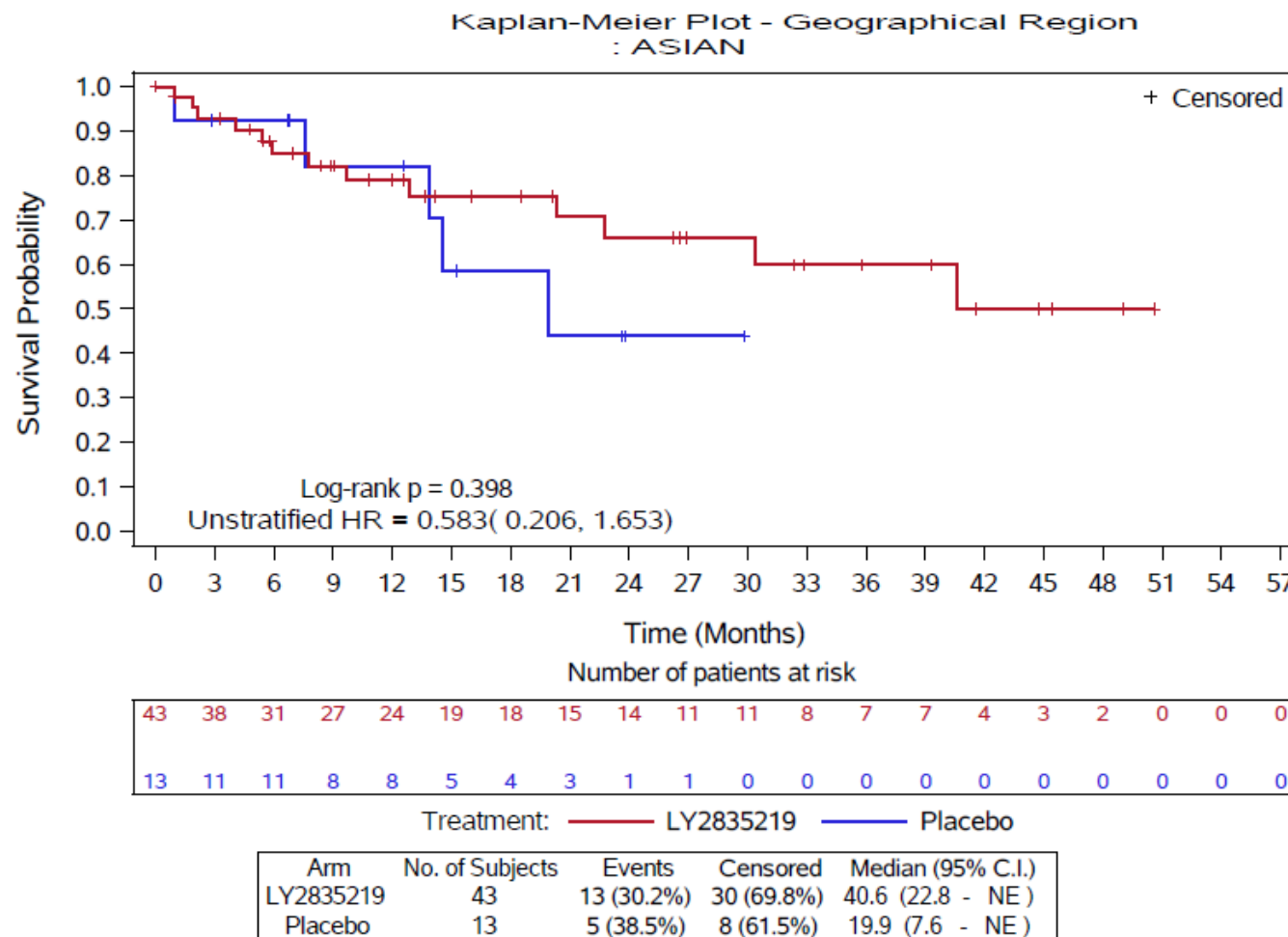
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

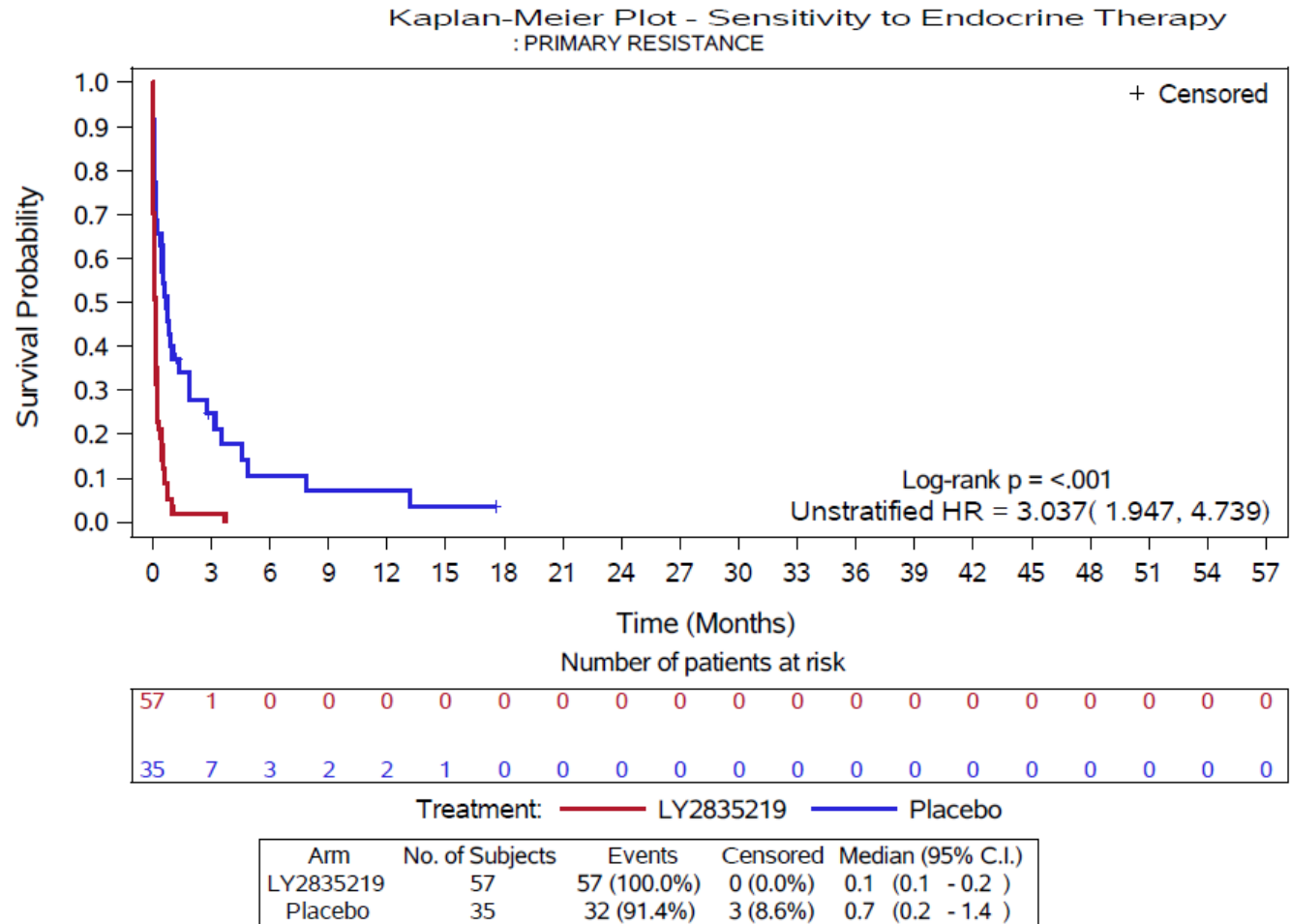


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup: Functional Scale: Role Functioning (Def4)
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

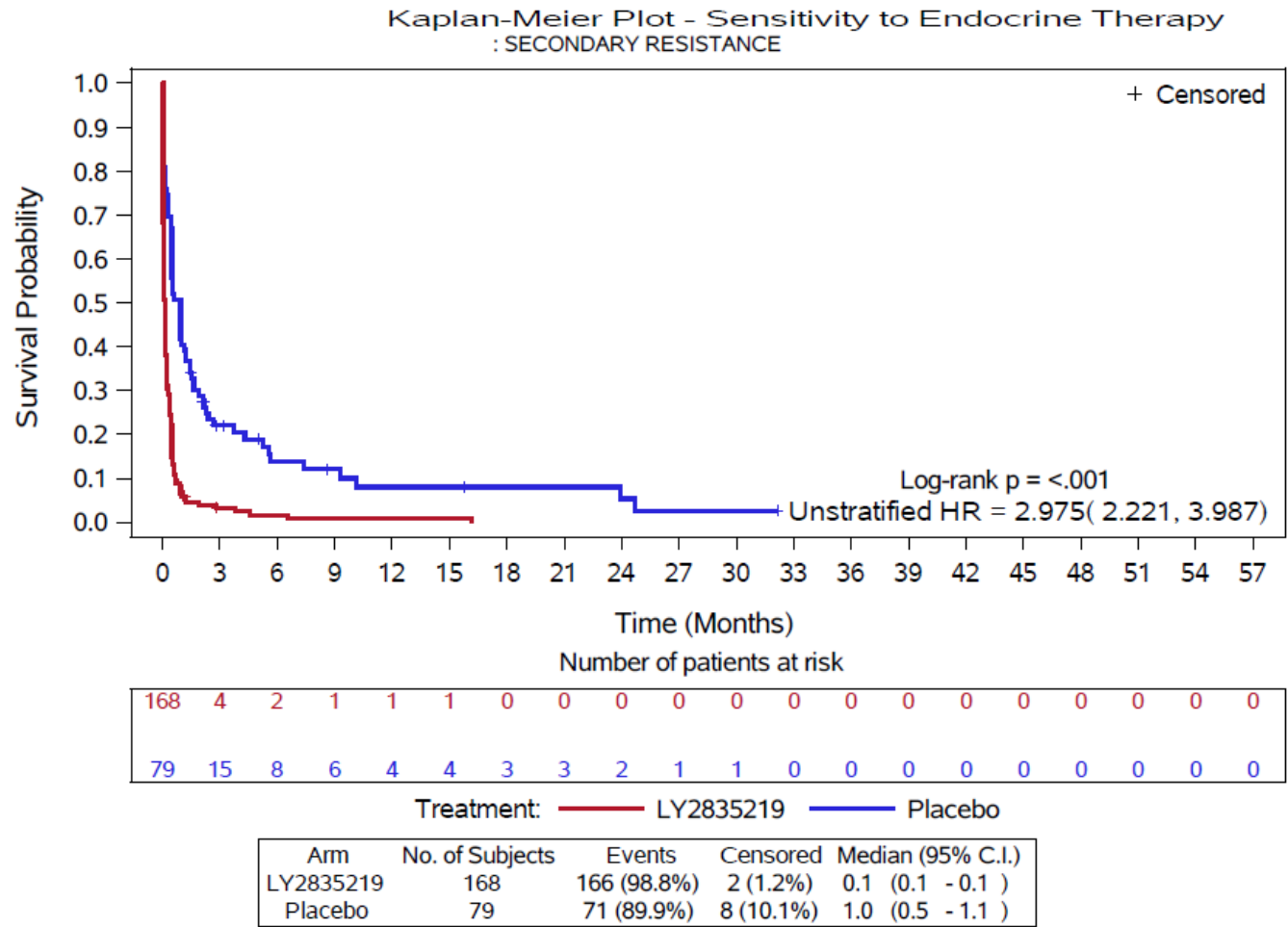


Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



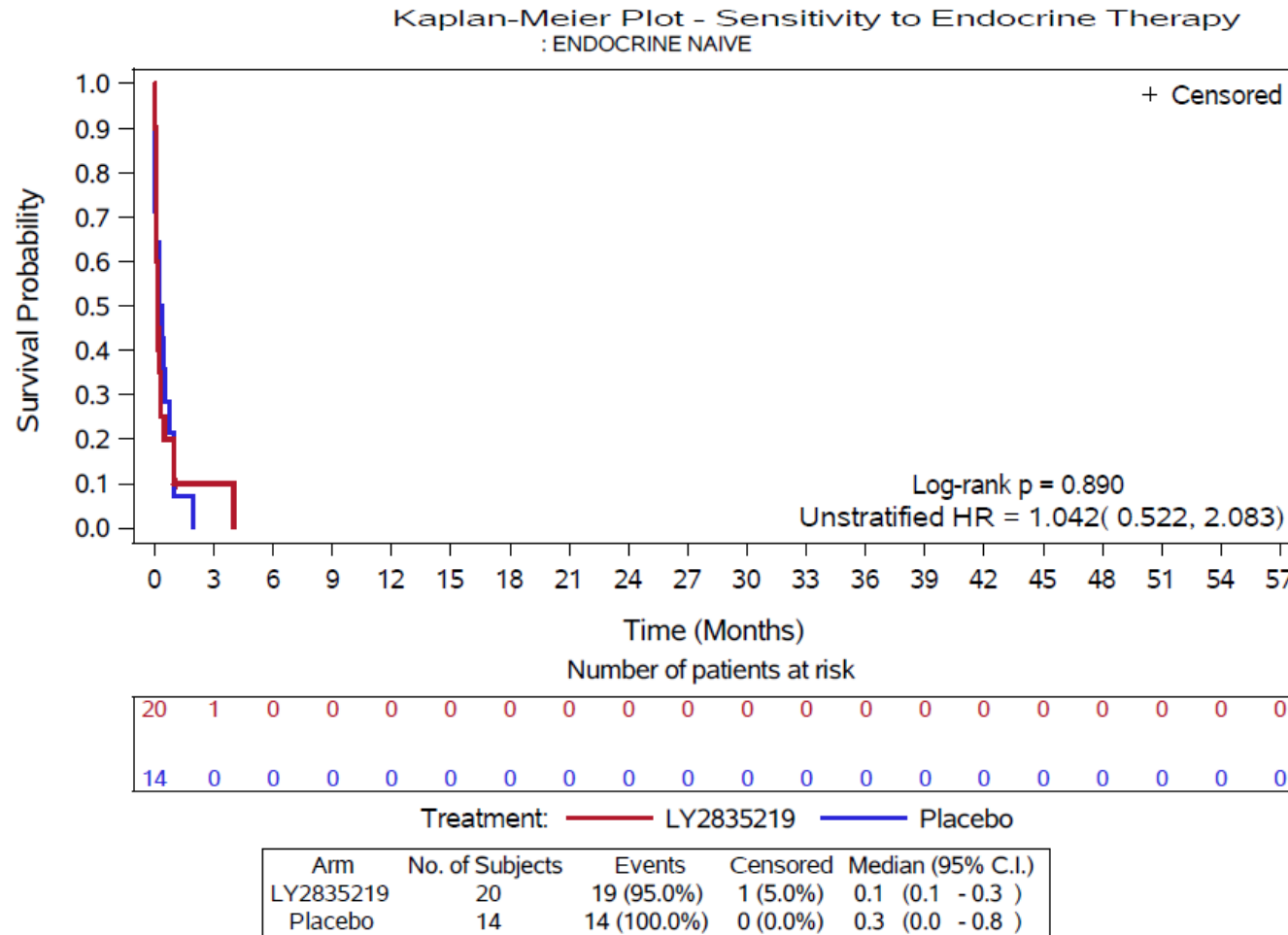
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



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

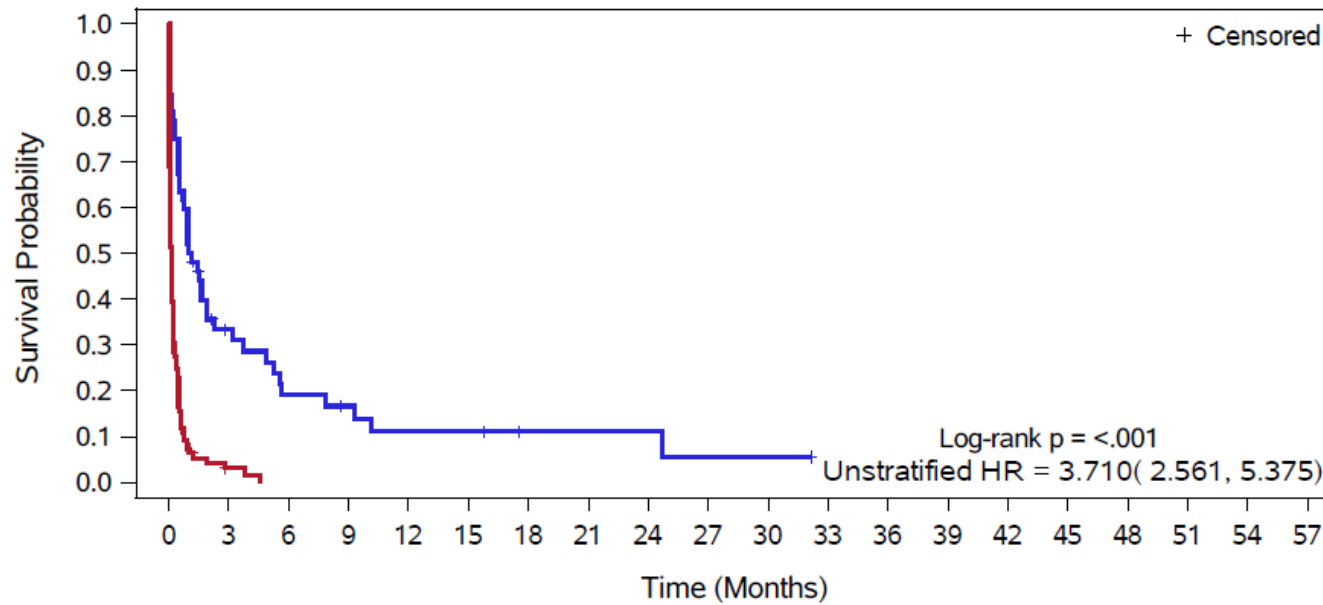
Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

Kaplan-Meier Plot - Previous Anti-Estrogen Therapy
 : Y



Number of patients at risk

109	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	14	8	6	4	4	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

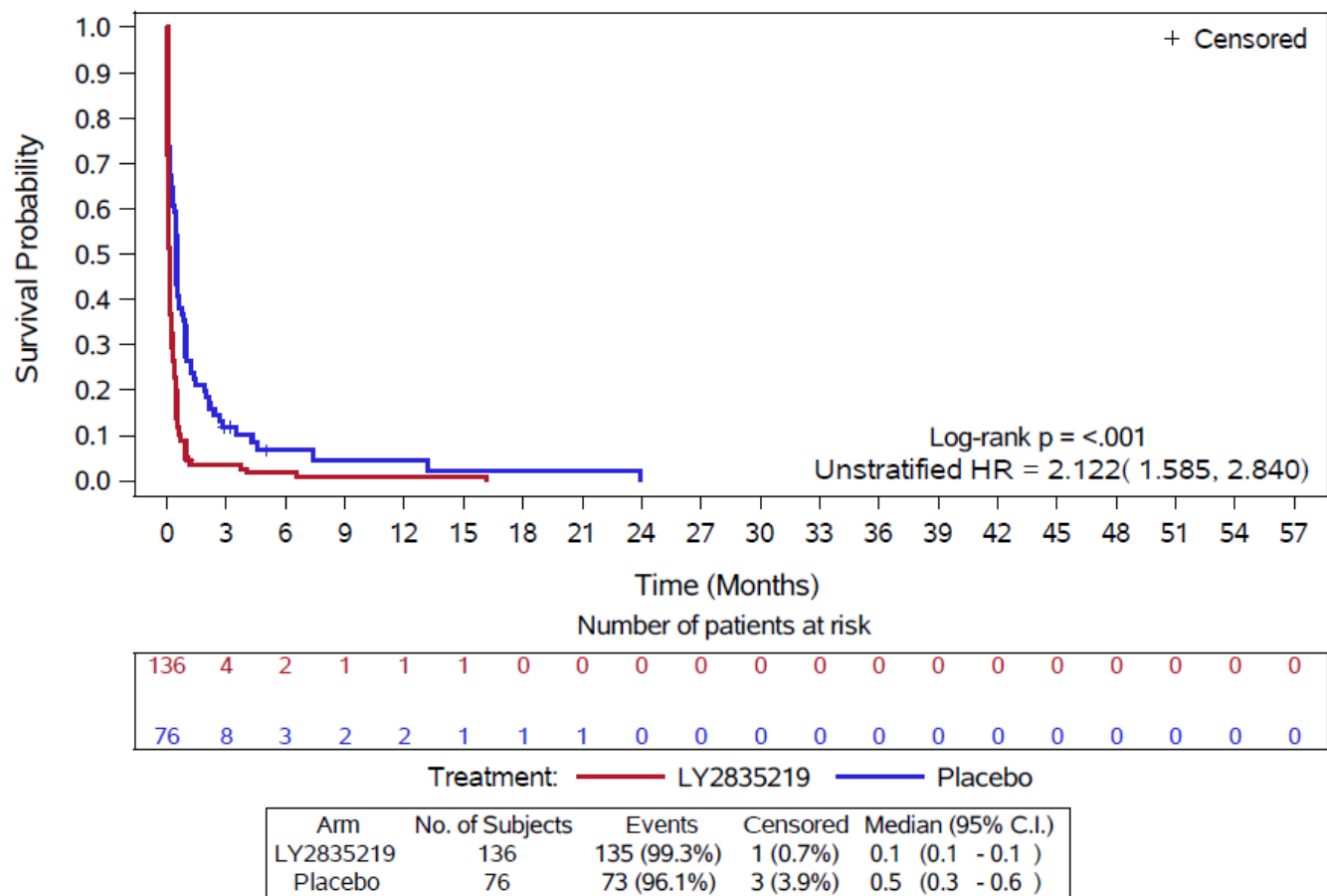
Treatment: — LY2835219 — Placebo

Arm	No. of Subjects	Events	Censored	Median (95% C.I.)
LY2835219	109	107 (98.2%)	2 (1.8%)	0.1 (0.1 - 0.2)
Placebo	52	44 (84.6%)	8 (15.4%)	1.1 (0.6 - 1.9)

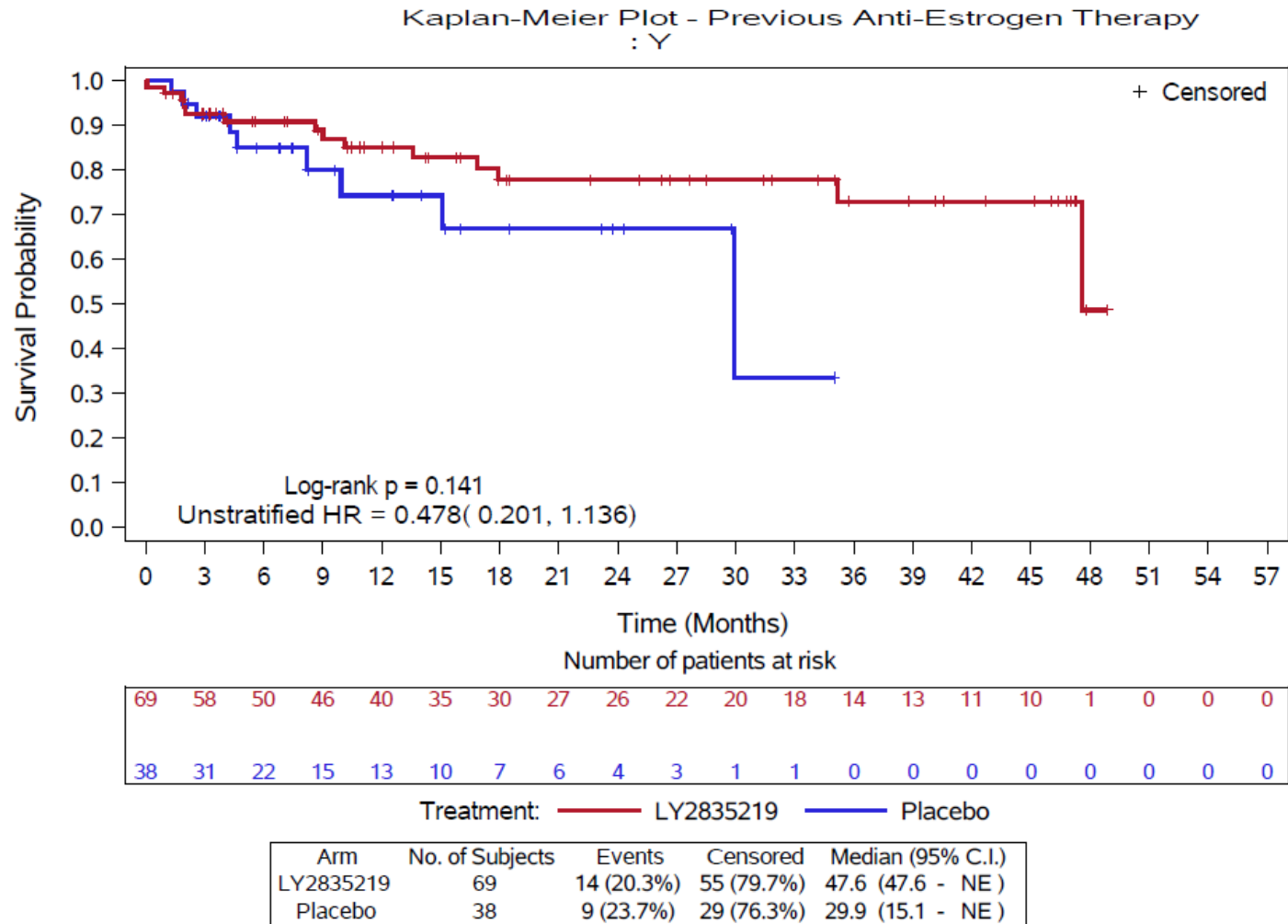
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event
 Postmenopausal, not treated with endocrine ther. in the metast. setting + endocrine naive
 (1st line)
 Safety Population
 A1 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

Kaplan-Meier Plot - Previous Anti-Estrogen Therapy : N



Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Adverse Event
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019



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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Adverse Event
 Postmenopausal patients treated with endocrine therapy in the metastatic setting (2nd line)
 Safety Population
 A2 population
 I3Y-MC-JPBL
 Data cutoff: 20 JUN2019

