

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4A

Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis | 20 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 24 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 25 |
| 4.2 Methodik..... | 42 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 42 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 46 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 50 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 50 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 50 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 51 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 53 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 54 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 54 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 56 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 56 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 57 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 70 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 72 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 73 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 77 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 80 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 80 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 80 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 80 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 82 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 84 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 85 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 87 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 87 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 121 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 122 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 124 |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT..... | 127 |
| 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT..... | 136 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT..... | 143 |
| 4.3.1.3.1.4 | Symptomatik – RCT..... | 147 |
| 4.3.1.3.1.5 | Gesundheitszustand – RCT | 176 |
| 4.3.1.3.1.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT | 182 |
| 4.3.1.3.1.7 | Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 200 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 255 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen..... | 278 |
| 4.3.1.3.2.2 | Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen..... | 279 |
| 4.3.1.3.2.3 | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen..... | 280 |
| 4.3.1.3.2.4 | Symptomatik – Subgruppenanalysen | 281 |
| 4.3.1.3.2.5 | Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen..... | 289 |
| 4.3.1.3.2.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen | 291 |
| 4.3.1.3.2.7 | Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen | 305 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 329 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 329 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 329 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 329 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 330 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 330 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 331 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 333 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... | 333 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 333 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 334 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 334 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 335 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 335 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 337 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 337 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 337 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 337 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 338 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 338 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 338 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 339 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 339 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 340 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 340 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 341 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 362 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 362 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 362 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 362 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 363 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 363 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 364 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 374 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 377 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 379 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 380 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 417 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 438 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. | 30 |
| Tabelle 4-2: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte..... | 44 |
| Tabelle 4-3: Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 45 |
| Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens..... | 49 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 82 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 84 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 85 |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 88 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 93 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 96 |
| Tabelle 4-14: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3 | 102 |
| Tabelle 4-15: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus | 103 |
| Tabelle 4-16: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3..... | 104 |
| Tabelle 4-17: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 105 |
| Tabelle 4-18: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3..... | 106 |
| Tabelle 4-19: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 108 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-20: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 109 |
| Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus | 110 |
| Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 121 |
| Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben..... | 128 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 129 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 130 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus | 132 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben | 136 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 137 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 138 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus..... | 140 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie... .. | 143 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 144 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 145 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik | 147 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 149 |
| Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der EORTC Fragebögen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 150 |
| Tabelle 4-38: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 152 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 153 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 155 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-41: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3..... | 156 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 158 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 159 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 160 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“, Zeit bis zur Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 162 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von Gesundheitszustand..... | 177 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 178 |
| Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 178 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 180 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 181 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität..... | 182 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 184 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 184 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3 | 186 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 187 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 188 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus..... | 189 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-58: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus | 190 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen..... | 200 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 202 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 203 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 211 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 212 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 213 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 214 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 215 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 217 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alkalische Phosphatase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 218 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 219 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 220 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3..... | 221 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 222 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus..... | 224 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus..... | 232 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 233 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 234 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 235 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 236 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 237 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alkalische Phosphatase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 238 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 239 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 240 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 241 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus | 242 |
| Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus | 257 |
| Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MONARCH-3 | 263 |
| Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MONARCH-plus | 265 |
| Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus | 267 |
| Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-3 | 273 |
| Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-plus | 276 |
| Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 280 |
| Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen für Symptomatik - Erstmalige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 288 |
| Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen für Symptomatik - Nachhaltige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 289 |
| Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand - Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3 | 290 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien – verwendete Quellen im Dossier..... | 329 |
| Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 330 |
| Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 331 |
| Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 331 |
| Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 332 |
| Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 332 |
| Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 335 |
| Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 335 |
| Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 336 |
| Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 336 |
| Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 338 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 338 |
| Tabelle 4-107: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. | 345 |
| Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 362 |
| Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-3 | 418 |
| Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-plus (Kohorte-A)..... | 428 |
| Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-3 | 439 |
| Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-plus..... | 451 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 83 |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben - MONARCH-3 | 131 |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – MONARCH-plus | 133 |
| Abbildung 4-4: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT-Population..... | 134 |
| Abbildung 4-5: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus (Sensitivitätsanalyse (stratifiziert)) - ITT Population..... | 135 |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben - MONARCH-3 | 139 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben - MONARCH-plus | 141 |
| Abbildung 4-8: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT-Population | 142 |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3..... | 146 |
| Abbildung 4-10: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 163 |
| Abbildung 4-11: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 164 |
| Abbildung 4-12: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 164 |
| Abbildung 4-13: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 165 |
| Abbildung 4-14: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 166 |
| Abbildung 4-15: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT | |

| | |
|--|-----|
| mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 167 |
| Abbildung 4-16: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 167 |
| Abbildung 4-17: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 168 |
| Abbildung 4-18: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 169 |
| Abbildung 4-19: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 169 |
| Abbildung 4-20: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 170 |
| Abbildung 4-21: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 171 |
| Abbildung 4-22: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 172 |
| Abbildung 4-23: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 172 |
| Abbildung 4-24: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 173 |
| Abbildung 4-25: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 174 |
| Abbildung 4-26: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT | |

| | |
|---|-----|
| mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 175 |
| Abbildung 4-27: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 175 |
| Abbildung 4-28: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 191 |
| Abbildung 4-29: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 192 |
| Abbildung 4-30: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 193 |
| Abbildung 4-31: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 193 |
| Abbildung 4-32: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population | 194 |
| Abbildung 4-33: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH- plus - Safety Population. | 195 |
| Abbildung 4-34: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 195 |
| Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 196 |
| Abbildung 4-36: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 197 |
| Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion | |

| | |
|---|-----|
| (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population..... | 197 |
| Abbildung 4-38: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 198 |
| Abbildung 4-39: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population | 199 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) – MONARCH-3..... | 205 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – MONARCH-3..... | 206 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) – MONARCH-3 | 207 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3) – MONARCH-3..... | 208 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-3 | 209 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-3 | 210 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) – MONARCH-plus | 226 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – MONARCH-plus | 227 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) – MONARCH-plus | 228 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3) – MONARCH-plus..... | 229 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-plus..... | 230 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-plus..... | 231 |
| Abbildung 4-52: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 244 |
| Abbildung 4-53: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 245 |
| Abbildung 4-54: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT | |

| | |
|--|-----|
| mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population | 245 |
| Abbildung 4-55: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 246 |
| Abbildung 4-56: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 247 |
| Abbildung 4-57: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 248 |
| Abbildung 4-58: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 248 |
| Abbildung 4-59: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 249 |
| Abbildung 4-60: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population | 250 |
| Abbildung 4-61: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 251 |
| Abbildung 4-62: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population | 251 |
| Abbildung 4-63: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population | 252 |
| Abbildung 4-64: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population..... | 253 |
| Abbildung 4-65: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte | |

| | |
|---|-----|
| Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population | 254 |
| Abbildung 4-66: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 278 |
| Abbildung 4-67: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 279 |
| Abbildung 4-68: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 281 |
| Abbildung 4-69: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 282 |
| Abbildung 4-70: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 283 |
| Abbildung 4-71: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 284 |
| Abbildung 4-72: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 285 |
| Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 286 |
| Abbildung 4-74: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 287 |
| Abbildung 4-75: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien | |
| MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 291 |
| Abbildung 4-76: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion | |

| | |
|--|-----|
| (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 292 |
| Abbildung 4-77: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 293 |
| Abbildung 4-78: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 294 |
| Abbildung 4-79: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 295 |
| Abbildung 4-80: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 296 |
| Abbildung 4-81: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 297 |
| Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 298 |
| Abbildung 4-83: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 299 |
| Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 300 |
| Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 301 |
| Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte) | |

| | |
|---|-----|
| aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population | 302 |
| Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 303 |
| Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population..... | 304 |
| Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 305 |
| Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 306 |
| Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 307 |
| Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 308 |
| Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 309 |
| Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 310 |
| Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 311 |
| Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 312 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 313 |
| Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 314 |
| Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3): Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 315 |
| Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 316 |
| Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 317 |
| Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 318 |
| Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 319 |
| Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 320 |
| Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 321 |
| Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 322 |
| Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 323 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 324 |
| Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 325 |
| Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 326 |
| Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Ergebnisse für die bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population..... | 327 |
| Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population | 328 |
| Abbildung 4-113: Patientenfluss in der Studie MONARCH-3..... | 427 |
| Abbildung 4-114: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte A..... | 437 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| Bzgl. | Bezüglich |
| Bzw. | Beziehungsweise |
| Ca. | Circa |
| CDK | Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CSCO | Chinese Society for Clinical Oncology |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DFI | Disease-Free Interval |
| D. h. | Das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DL | Deziliter |
| DMC | Data Monitoring Committee |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EMA | 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) |
| ET | Endokrine Therapie |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Good Clinical Practice |
| Ggf. | Gegebenenfalls |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| HR | Hormonrezeptor/Hazard Ratio |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| I. d. R. | In der Regel |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to Treat |
| IWRS | Interaktives Web Response System |
| KI | Konfidenzintervall |
| L | Liter |
| LHRH | Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinising Hormone Releasing Hormone) |
| LLT | Lower Level Term |
| Max | Maximum |
| mBPI-sf | Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| Mg | Milligramm |
| MID | Minimal Important Difference |
| Min | Minimum |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| n | Anzahl der Patientinnen |
| N | Gesamtzahl Population |
| NB | Nicht berechnet |
| NE | Nicht errechenbar/nicht erreicht |
| NSAI | Nicht-steroidaler Aromatasehemmer (Nonsteroidal Aromatase Inhibitor) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| PgR | Progesteronrezeptor |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| PU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| Q | Interquartilsabstand |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| QLQ-BR23 | Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen 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) |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RT-Analyse-Set | Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set (Randomized and Treated-Analyse-Set) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |
| TEAE | Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung (Treatment-Emergent Adverse Event) |
| TMK | Tumorregister Mammakarzinom |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| U. a. | Unter anderem |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| Vgl. | Vergleiche |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| Vs. | Versus |
| VTE | Venöse Thromboembolie |
| WHO | World Health Organization |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| 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 ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a1 des Anwendungsgebiets [AWG] A)¹ [1].

Für das AWG A (Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie) liegt bereits eine Nutzenbewertung mit Beschluss vom 02.05.2019 vor. Im Rahmen der initialen Nutzenbewertung hat der G-BA das AWG A in die folgenden vier Patientenpopulationen aufgeteilt [2]:

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

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

b1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

Für die Patientenpopulation a1 wurde die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 31.12.2022 befristet. Zum Zeitpunkt der initialen Bewertung durch den G-BA lagen für die noch laufende Zulassungsstudie MONARCH-3 aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen nur vorläufige Daten zum Gesamtüberleben vor. Als Grund für die Befristung des Beschlusses vom 02.05.2019 für die Patientenpopulation a1 nannte der G-BA folglich das Ausstehen von weiteren Ergebnissen aus Interimsanalysen und der finalen Ergebnisse aus dieser Studie. Als Auflage der Befristung gab der G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf an, dass im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach

¹ Weitere nicht die vorliegende Nutzenbewertung betreffende AWG sind:

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

- Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

252 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der laufenden Studie MONARCH-3 vorgelegt werden sollen [3].

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die in diesem Zusammenhang vorgelegten Daten inkludieren die Ergebnisse der oben genannten Interimsanalyse der Studie MONARCH-3. Den Anforderungen des G-BA aus dem befristeten Beschluss vom 02.05.2019 kommt Lilly somit nach.

Datenquellen

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den zwei randomisierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Population

Es werden die Patientinnen berücksichtigt, die gemäß Zulassung und entsprechend der Fragestellung (siehe oben) für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in Frage kommen: postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben [1].

Intervention

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

Die in der Fachinformation (FI) empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 Milligramm [mg] zweimal täglich [1]. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich [4], von Letrozol 2,5 mg täglich [5].

Vergleichstherapie

Für die im vorliegenden Dossier untersuchte Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer eine endokrine Therapie mit Anastrozol oder Letrozol als ZVT zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Auswahl bezieht sich auf die ZVT² gemäß der Information des G-BA über eine Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 vom 07.10.2021 [6], welche im Rahmen des Verfahrens zur Neubewertung nach Fristablauf von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale Therapie erhalten haben, bestätigt wurde (Beschluss vom 19.05.2022 [7]).

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [8, 9] 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. Aus Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

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

² ZVT für die hier relevante Teilpopulation gemäß Information des G-BA über eine Änderung der ZVT vom 07.10.2021: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI [Anastrozol, Letrozol]) oder Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Publikationstyp

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

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

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

Die in die Bewertung einfließenden Studien werden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, wurden, sofern möglich, Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden 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.

Für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 wurden die Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus identifiziert. Die Studie MONARCH-3 liefert hierbei die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib. Die beiden identifizierten Studien sind für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse hinreichend geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen und die Endpunkte vergleichbar erhoben wurden. In Analogie zum Vorgehen beim Verfahren von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [10] wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus geprüft.

Dabei werden Charakteristika der Studien sowie der jeweils eingeschlossenen Patientinnen verglichen und die Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien anhand eines Heterogenitätstests (Cochran's Q Test, I^2) untersucht. Zeigt sich dabei über verschiedene Endpunkte hinweg ein homogenes Bild, so wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit ausgegangen.

Liegt dies vor, so wird durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT der Evidenzgrad auf 1a erhöht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden in diesem Fall die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Sollte aufgrund von Heterogenität keine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse möglich sein, wird die Studie MONARCH-3 als führend betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Wenn ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben wurde, das heißt (d. h.) eine Meta-Analyse nicht möglich ist, dann wird die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Hierbei wurden die im Studienprotokoll berichteten Stratifizierungsfaktoren sowie die für den primären Endpunkt präspezifizierten Subgruppenanalysen berücksichtigt. Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle Subgruppenanalysen für die jeweilige Studie (Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierte Subgruppen) post-hoc für die weiteren Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse analysiert. Die Subgruppenanalysen werden als Meta-Analysen dargestellt, falls der Endpunkt in beiden Studien erhoben wurde, andernfalls die entsprechenden Analysen der Studie MONARCH-3, und gegebenenfalls (ggf.) der Studie MONARCH-plus.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Studien sind zum einen die für die europäische Zulassung relevante Studie MONARCH-3, die bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens 2018/2019 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die für China zulassungsrelevante Studie MONARCH-plus.

Beide Studien vergleichen die Intervention Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) mit Placebo+Anastrozol/Letrozol und es handelt sich jeweils um doppelblinde Phase-III-Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen [9]. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Die beiden Studien werden in einer Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a zusammengeführt, welche die Basis für die Herleitung des Zusatznutzens bildet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Meta-Analyse ^a HR: 0,782 [0,625; 0,978], 0,0313 | Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Morbidität | | |
| Progressionsfreies Überleben | Meta-Analyse ^a HR: 0,507 [0,424; 0,606], <0,0001 | Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie | MONARCH-3 ^b HR: 0,52 [0,39; 0,67], <0,001 | Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Symptomatik | | |
| EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitlosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,660 [1,327; 2,078], <0,0001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,768 [0,562; 1,050], 0,0978 | |
| Diarrhoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^c HR: 3,34 [2,52; 4,42], <0,001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^c HR: 1,18 [0,77; 1,82], 0,460 | |
| Dyspnoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,270 [1,002; 1,609], 0,0480 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,207 [0,847; 1,719], 0,2980 | |
| Fatigue – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,363 [1,122; 1,657], 0,0018 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,875 [0,682; 1,122], 0,2929 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,026 [0,791; 1,332], 0,8452 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,739 [0,522; 1,047], 0,0885 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--------------------------|
| Verstopfung – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,969 [0,765; 1,227], 0,7920 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,669 [0,473; 0,945], 0,0224 | |
| Schlaflosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,228 [0,985; 1,530], 0,0675 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,838 [0,609; 1,154], 0,2799 | |
| Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,423 [1,141; 1,775], 0,0017 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,581 [0,415; 0,813], 0,0015 | |
| Schmerz – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,025 [0,828; 1,269], 0,8173 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,693 [0,516; 0,933], 0,0155 | |
| EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen | | |
| Symptome im Armbereich - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,08 [0,84; 1,40], 0,529 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,26 [0,86; 1,85], 0,228 | |
| Symptome im Brustbereich – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,03 [0,72; 1,46], 0,883 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,54 [0,31; 0,93], 0,024 | |
| Nebenwirkungen der system. Therapie - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,95 [1,48; 2,56], <0,001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,09 [0,77; 1,56], 0,629 | |
| Belastung durch Haarausfall - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,88 [0,44; 1,74], 0,706 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,65 [0,28; 1,48], 0,294 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden | | |
| Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline | MONARCH-plus ^d HR: 0,77 [0,50; 1,19], 0,249 | |
| Gesundheitszustand: | | |
| EQ-5D VAS 15 Punkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,17 [0,86; 1,59], 0,325 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,251 | |
| EQ-5D VAS 7 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,19 [0,91; 1,56], 0,201 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,50; 0,96], 0,028 | |
| EQ-5D VAS 10 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,15 [0,88; 1,51], 0,292 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,68 [0,49; 0,95], 0,023 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen | | |
| Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,977; 1,481], 0,0821 | Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,801 [0,611; 1,050], 0,1083 | |
| Kognitive Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,015 [0,833; 1,235], 0,8845 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,712 [0,553; 0,916], 0,0083 | |
| Emotionale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,900 [0,714; 1,134], 0,3704 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,722 [0,525; 0,995], 0,0465 | |
| Körperliche Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,184 [0,953; 1,471], 0,1274 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,854 [0,645; 1,131], 0,2712 | |
| Rollenfunktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,217 [0,988; 1,498], 0,0646 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,965 [0,741; 1,258], 0,7941 | |
| Soziale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,974; 1,486], 0,0855 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,901 [0,682; 1,191], 0,4638 | |
| EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen | | |
| Körperbild - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,48 [1,09; 2,01], 0,010 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,23 [0,81; 1,86], 0,325 | |
| Zukunftsperspektive - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,92 [0,66; 1,28], 0,672 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,81 [0,53; 1,23], 0,323 | |
| Freude an Sex - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,34; 1,39], 0,293 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,66 [0,26; 1,71], 0,394 | |
| Sexuelle Aktivität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,52 [0,94; 2,45], 0,081 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,34 [0,77; 2,35], 0,295 | |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Meta-Analyse ^a HR: 2,009 [1,424; 2,833], <0,0001 | Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) | Meta-Analyse ^a HR: 3,065 [2,390; 3,931], <0,0001 | |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | | |
| Kompletter Behandlungsabbruch | Meta-Analyse ^a HR: 4,347 [2,195; 8,606], <0,0001 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--------------------------|
| aufgrund unerwünschter Ereignisse | | |
| Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse | Meta-Analyse ^a HR: 4,939 [2,668; 9,143], <0,0001 | |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ^c | | |
| Neutropenie | MONARCH-3 ^c CTCAE-Grad ≥3: HR: 22,86 [5,63; 92,84], <0,001 | |
| SOC Infektionen | MONARCH-3 ^c jeglicher Schweregrad: HR: 1,36 [1,02; 1,82], 0,036 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 2,147 [1,004; 4,589], 0,0488 Meta-Analyse ^a schwerwiegend: HR: 1,920 [0,935; 3,942], 0,0757 | |
| PT Diarrhoe | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 5,909 [4,581; 7,621], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 6,170 [1,904; 19,994], 0,0024 | |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 3,690 [1,460; 9,327], 0,0058 | |
| PT Aspartat-Ataminotransferase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 2,537 [0,985; 6,538], 0,0539 | |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 1,176 [0,227; 6,105], 0,8470 | |
| Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 2,642 [1,118; 6,241], 0,0268 | |
| Venöse Thromboembolie | MONARCH-3 ^f jeglicher Schweregrad: HR: 5,47 [1,29; 23,16], 0,009 MONARCH-3 ^f CTCAE-Grad ≥3: HR: 5,83 [0,76; 44,67], 0,054 MONARCH-3 ^f | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--------------------------|
| | schwerwiegend: HR: 5,63 [0,73; 43,16], 0,061 | |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 1,867 [1,387; 2,512], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 3,243 [1,615; 6,515], 0,0009 MONARCH-3 ^f schwerwiegend: HR: 0,88 [0,08; 9,82], 0,921 | |
| <p>Datenschnitt: 02.07.2021 (MONARCH-3); 18.05.2020 (MONARCH-plus)</p> <p>a: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus</p> <p>b: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-3 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>c: Aufgrund der Heterogenität war eine Meta-Analyse des Endpunkts nicht möglich, somit wurde das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen</p> <p>d: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-plus erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>e: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Neutropenie (schwerwiegend), PT Diarrhoe (schwerwiegend), PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Aspart-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Alkalische Phosphatase erhöht (schwerwiegend), PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) und Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) wurde kein Effektschätzer berechnet bzw. war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenige Ereignisse aufgetreten waren</p> <p>f: Keine sinnvolle Ergebnisinterpretation der Meta-Analyse möglich, da in der Studie MONARCH-plus in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio/Hormonrezeptor; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA ; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; Vs: Versus; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | |

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen gibt keinen Anlass zu der Annahme, dass von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Mortalität:

Gesamtüberleben

Die Meta-Analyse der beiden Studien belegt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol; das Risiko zu versterben war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um fast 22% reduziert. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Studie MONARCH-3 im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 67,1 Monaten und im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 54,5 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben wurde somit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm um über 1 Jahr

(12,6 Monate) im Vergleich zum Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm verlängert. In der Studie MONARCH-plus war das mediane Gesamtüberleben im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zum finalen Datenschnitt aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit noch nicht erreicht.

Der durch die Meta-Analyse beider Studien gezeigte statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben stellt eine bisher nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer dar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität:

Progressionsfreies Überleben

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Das Risiko für einen Progress war um fast 50% reduziert. Somit wird basierend auf der Meta-Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Da ein Progress für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein kann, stellt dieser Vorteil eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar, die sich in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 14,2 Monate in der Studie MONARCH-3 und 13,6 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-3 erhoben, dabei wurde die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht. Der Unterschied in den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol. Das Risiko für die Behandlung mit Chemotherapie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um 48% reduziert.

Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zeigt sich als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können.

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-3 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur erstmaligen Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

Somit ergibt sich anhand der Daten der Studie MONARCH-3 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie anhand des mBPI-sf (Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory; „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Studie MONARCH-plus wurde der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 nicht erhoben, hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse lediglich anhand der Daten der Studie MONARCH-3. Für die Studie MONARCH-3 wurde der Fragebogen mBPI-sf nicht erhoben, hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse entsprechend anhand der Daten der Studie MONARCH-plus.

Insgesamt ergeben sich lediglich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT (EORTC-QLQ-C30: Nachteile bei Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue und Übelkeit und Erbrechen; EORTC-QLQ-BR23: Nachteile bei Nebenwirkungen der systematischen Therapie), welche durch das Auftreten bekannter unerwünschter Ereignisse bedingt sind. Für keine der Symptomskalen sind statistisch signifikante Nachteile für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung zu verzeichnen. Stattdessen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Patientinnen, die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelt wurden, bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30: Vorteile bei Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Vorteile bei Symptomen im Brustbereich). Basierend auf diesen Daten ist es im vorliegenden Fall von Abemaciclib angemessen und notwendig, die Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen und zur nachhaltigen Verschlechterung nicht separat, sondern im Gesamtbild zu interpretieren.

Auch wenn sich die Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen unterscheiden, so ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung vor dem Hintergrund der langfristigen Behandlung mit Abemaciclib aufgrund signifikant besserer Wirksamkeit als die relevantere Operationalisierung anzusehen. Die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm ergibt sich immerhin aus der Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im Interventionsarm erst signifikant später zu beobachten ist als im Kontrollarm. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung reflektiert lediglich das erstmalige Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. Symptomen allgemein, wodurch keine Einschätzung zur Entwicklung dieser Ereignisse über den Behandlungszeitraum möglich ist. In diesem Kontext sollte beachtet werden, dass auch der Endpunkt Symptomatik unter anderem (u. a.) die unerwünschten Ereignisse unter Therapie widerspiegelt. Diese entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von

Abemaciclib, treten meist temporär zu Beginn der Therapie auf, lassen sich im Allgemeinen durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement gut behandeln und gehen dadurch im Lauf der Behandlung wieder zurück, was durch Analysen mit mehreren aufeinanderfolgenden Erhebungen bestätigt werden kann. Die Fragestellung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gibt im vorliegenden Fall eine gute Einschätzung des Auftretens unerwünschter Ereignisse über den Verlauf der Behandlung wider. Auch kann ganz allgemein der langfristige Verlauf der Symptomatik dargelegt werden. Werden die vorliegenden Ergebnisse im Gesamtkontext betrachtet, so unterstreichen sie das temporäre Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche im Verlauf der Therapie nachlassen, so dass sich langfristig Vorteile in der Symptomatik unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigen.

Zusammenfassend stehen sich für die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelten Patientinnen statistisch signifikante Vorteile bezüglich (bzgl.) der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung und Nachteile hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gegenüber. Wie bereits beschrieben, beantworten die beiden Methoden zur Auswertung, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung, jeweils andere Fragestellungen. Im vorliegenden Dossier werden beide Auswertungsmethoden zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt betrachtet kann ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt Symptomatik **nicht belegt** werden.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand (Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen [EQ-5D] Visuelle Analogskala [VAS]) wurde nur im Rahmen der Studie MONARCH-3 erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich war. Bei der Betrachtung der Ergebnisse des Endpunkts aus der Studie MONARCH-3 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vor. Dahingegen können für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei der Berücksichtigung der MID von 7 bzw. 10 Punkten statistisch signifikante Vorteile im EQ-5D VAS in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung beobachtet werden. Unterschiede in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte sind statistisch nicht signifikant.

Eine Abnahme um 15 Punkte entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15%. Unter dieser Voraussetzung kann ein Zusatznutzen für den Gesundheitszustand nicht belegt werden. Nichtsdestotrotz zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte Vorteile zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms. Insgesamt kann somit für den Endpunkt Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen

kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) und EORTC-QLQ-BR23 (Funktionsskalen: Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben. Analog zum Endpunkt Symptomatik wurde der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 in beiden Studien und der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 nur in der Studie MONARCH-3 erhoben.

Insgesamt zeigen sich für zwei der untersuchten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (kognitive Funktion und emotionale Funktion) bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung jeweils Vorteile zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol. Für die Funktionsskala Körperbild des EORTC-QLQ-BR23 ergibt sich hingegen bei Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein Vorteil zugunsten der ZVT.

In der Gesamtbetrachtung überwiegen die in der Meta-Analyse beobachteten Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf den Daten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol häufiger zum kompletten Behandlungsabbruch bzw. zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vermehrt auf. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung beobachteten unerwünschten Ereignisse sind konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib, welches in der Fachinformation bereits beschrieben ist. Die Ereignisse sind in der Regel transient und durch Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse bzw. der Studie MONARCH-3 ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Dabei ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol verzerrt sind.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung in Kombination mit Anastrozol/Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, in Frage [1]. Die Therapie dieser Patientinnen ist palliativer Natur [11-13]. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und das Hinauszögern einer Chemotherapie unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur ZVT. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den unerwünschten Ereignissen meist um vorübergehende Ereignisse, die in der Regel gut therapierbar sind und die keinen nachhaltigen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich in der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, die den Wert der gewonnen Überlebenszeit unterstreichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Studie MONARCH-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Studienpopulation lässt sich mit den Patientinnen in der deutschen Zielpopulation vergleichen. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

Die Studie MONARCH-plus wurde vorwiegend in China durchgeführt, daher ergeben sich bzgl. der Patientencharakteristika Unterschiede im Vergleich zur Studie MONARCH 3, wobei die Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich zur entsprechenden Population in

Deutschland bewertet werden. Die Behandlung von Patientinnen in China richtet sich nach der aktuellen Leitlinie der Chinese Society for Clinical Oncology (CSCO), die – wie die deutsche Leitlinie – eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung empfiehlt. Die Angaben der Leitlinie der CSCO sind über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien.

Grundsätzlich liefert die Studie MONARCH-3 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext. Die Resultate der Studie MONARCH-plus sind jedoch in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar und untermauern die positiven Ergebnisse der Studie MONARCH-3 zu untermauern.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Abemaciclib (Verzenios®) ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden [1]. Darüber hinaus ist Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [1].

Im Jahr 2018 begann das initiale Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib im AWG lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs. Im Rahmen dieser initialen Nutzenbewertung wurde das AWG in folgende Teilanwendungsgebiete unterteilt:

AWG A: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

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

AWG B: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (nicht Gegenstand der aktuellen Dossiereinreichung).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das AWG A (Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Im Zuge der initialen Nutzenbewertung hat der G-BA das AWG A in die folgenden vier Patientenpopulationen aufgeteilt:

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

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

b1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

Der Beschluss des initialen Nutzenbewertungsverfahrens zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer vom 02.05.2019 wurde für die folgende Patientenpopulation bis zum 31.12.2022 befristet [2]:

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

Für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1) sowie für prä-/perimenopausale Frauen (mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie; Teilpopulationen a2 und b2) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 02.05.2019 keine Befristung ausgesprochen. Das vorliegende Dossier basiert auf der Befristung des initialen Beschlusses und beschränkt sich somit auf postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Zum Zeitpunkt der initialen Bewertung durch den G-BA lagen für die noch laufende Zulassungsstudie MONARCH-3 aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen nur vorläufige Daten zum Gesamtüberleben vor. Als Grund für die Befristung des Beschlusses vom 02.05.2019 nannte der G-BA folglich das Ausstehen von weiteren Ergebnissen aus Interimsanalysen und der finalen Ergebnisse aus dieser Studie. Als Auflage der Befristung gab der G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf an, dass im Dossier die Ergebnisse

der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der laufenden Studie MONARCH-3 vorgelegt werden sollen [3].

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-2). Die in diesem Zusammenhang vorgelegten Daten inkludieren die Ergebnisse der oben genannten Interimsanalyse der Studie MONARCH-3. Den Anforderungen des G-BA aus dem befristeten Beschluss vom 02.05.2019 kommt Lilly somit nach.

Tabelle 4-2: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte

| Endpunkt | Auswertung |
|---|---|
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | Zeit bis zum Tod |
| Morbidität | |
| Progressionsfreies Überleben | Zeit bis zu objektiver Progression bzw. Tod |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie |
| Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ | Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur Verschlechterung (Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte) |
| Gesundheitszustand: EQ-5D VAS | Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (15 Punkte) Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (15 Punkte) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen | Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (10 Punkte) Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (10 Punkte) |
| Sicherheit | |
| Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads ^a | Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads |
| Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3) ^a | Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad <3) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis |

| Endpunkt | Auswertung |
|--|--|
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente bzw. Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch) |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad) |

a: Wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala

Für das vorliegende AWG wurde durch den G-BA im Zuge der erneuten Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant die folgende ZVT für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, festgelegt (vergleiche Information des G-BA über die Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 vom 07.10.2021 [6] und analog dazu den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vom 19.05.2022 [7]):

Tabelle 4-3: Zweckmäßige Vergleichstherapie

| Population | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| a1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | <ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol • Letrozol • Fulvestrant • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant |

a: Entsprechend der Information des G-BA über eine Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 mit Schreiben vom 07.10.2021 (Verfahrensnummer 2021-B-336-z) und analog zu den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (19.05.2022) (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ggf.: Gegebenenfalls; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wählt Lilly die ZVT **Anastrozol oder Letrozol**.

Die Evidenzbasis für die vorliegende Nutzenbewertung bildet neben der Studie MONARCH-3 auch die Studie MONARCH-plus sowie eine Meta-Analyse aus beiden Studien.

Basis für die europäische Zulassung des AWG A war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM). Die Studie MONARCH-3 untersucht Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs³, die zuvor noch keine endokrine Therapie in diesem Stadium erhalten haben und wurde bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens aus 2019 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich werden im vorliegenden Dossier die finalen Studienergebnisse der randomisierten und kontrollierten (Placebo+Anastrozol/Letrozol) Phase-III-Studie MONARCH-plus dargestellt, einer Zulassungsstudie für China. Die Studie MONARCH-plus umfasst zwei Kohorten und wurde mit einer kürzeren Beobachtungsdauer als die Studie MONARCH-3 nahezu ausschließlich in Asien (hauptsächlich China) durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte A relevant, die die Wirksamkeit von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo plus Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine endokrine Therapie in diesem Stadium erhalten haben, untersucht.

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/

³ Eingeschlossen wurden Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung, die nicht für eine kurative Therapie geeignet waren oder Patientinnen mit metastasierter Erkrankung. Bei Studieneintritt befanden sich nahezu alle Patientinnen im lokal fortgeschrittenen (2,8%) oder metastasierten Stadium (96,3%). [14]

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

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

Population

Es werden die Patientinnen berücksichtigt, die gemäß Zulassung und entsprechend der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in Frage kommen: postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben [1].

Intervention

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

Die in der FI empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [1]. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich [4], von Letrozol 2,5 mg täglich [5].

Vergleichstherapie

Für die im vorliegenden Dossier untersuchte Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer eine endokrine Therapie mit Anastrozol oder Letrozol als ZVT zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Auswahl bezieht sich auf die ZVT⁴ gemäß der Information des G-BA über eine Änderung der

⁴ ZVT für die hier relevante Teilpopulation gemäß Information des G-BA über eine Änderung der ZVT vom 07.10.2021: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

ZVT für die Teilpopulation a1 vom 07.10.2021 [6], welche im Rahmen des Verfahrens zur Neubewertung nach Fristablauf von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die noch keine initiale Therapie erhalten haben, bestätigt wurde (Beschluss vom 19.05.2022 [7]).

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [8, 9] 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. Aus Sicht des IQWiG stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

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

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Population | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | Andere Karzinome und Erkrankungen; Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie für die fortgeschrittene/metastasierte Situation sind ausgeschlossen | andere Population |
| Intervention | Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gemäß FI | Andere Interventionen, andere Kombinationen | andere Intervention |
| Vergleichstherapie^a | Anastrozol oder Letrozol | Andere Vergleichstherapien | andere Vergleichstherapie |
| Endpunkte | Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet | keine patientenrelevanten Endpunkte |
| Studientyp | RCT | Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien | anderer Studientyp |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | - | - |
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält | Andere Publikationstypen (z. B. Review-Artikel, Conference Abstracts); keine Vollpublikation oder kein Registereintrag mit Ergebnis verfügbar. Jeglicher Publikationstyp, der keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Publikationen enthält ^b | anderer Publikationstyp |

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Ausschlussgrund |
|----|---|---------------------|-----------------|
| a: | Die ZVT-Festlegung des G-BA umfasst prinzipiell folgende Alternativen (gemäß der Information des G-BA über eine Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 mit Schreiben vom 07.10.2021 [Verfahrensnummer 2021-B-336-z]): | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant | | |
| b: | Dies gilt auch für im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die ebenso in der Studienregistersuche identifiziert wurden. | | |
| | CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; FI: Fachinformation; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Z. B.: Zum Beispiel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/_node.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁵. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

⁵ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Alle relevanten Studien, zu denen auf der G-BA-Internetseite Daten identifiziert werden, werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. 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 bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wird, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁷ 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.

Statements⁸ 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 bzgl. der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

⁸ 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.

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- Land⁹
- Geografische Region
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Art der Erkrankung
- Dauer der Erkrankung (Monate)
- Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Krankheitssituation zum Zeitpunkt des Studieneintritts
- Hormonrezeptorstatus
- HER2-Status
- Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie einschließlich krankheitsfreiem Intervall⁹
- Messbare Erkrankung zu Baseline
- Anzahl betroffener Organe
- Lokalisation der Erkrankung
- Krankheitssituation¹⁰
- Patienten mit adjuvanter endokriner Therapie¹⁰ einschließlich krankheitsfreier Zeit (Monate)¹⁰
- Behandlungsfreies Intervall⁹

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, werden, sofern möglich, Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der

⁹ Nur in Studie MONARCH-Plus berücksichtigt

¹⁰ Nur in Studie MONARCH-3 berücksichtigt

eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-rank-p-Wert $<0,05$), wird das KI herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib erfolgt für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, unter Berücksichtigung der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben:
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik:
 - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
 - mBPI-sf
 - Gesundheitszustand:
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads¹¹
 - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)¹¹
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

¹¹ Dargestellt gemäß den Vorgaben der Modulvorlage; enthält auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz.

- Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI); jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
 - Neutropenie
 - Infektionen
 - Diarrhoe
 - Kreatinin im Blut erhöht
 - Alanin-Aminotransferase erhöht
 - Aspartat-Aminotransferase erhöht
 - Alkalische Phosphatase erhöht
 - Bilirubin im Blut erhöht
 - Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
 - Venöse Thromboembolie
 - Unerwünschte Ereignisse nach Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ):
durch Arzneimittel bedingte Erkrankung der Leber

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

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und ist für das in diesem Dossier beschriebene AWG obligat. Das Gesamtüberleben wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [15-17].

Die 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: 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) [18]. 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 [17]. 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 [11-13].

Morbidität

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich eine Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs befindet, werden in klinischen Studien zu dieser Indikation 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 [15, 19].

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung in eine klinische Studie und dem objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder dem Eintreten des Todes eines Patienten aus jeglicher Ursache definiert [17, 20]. Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da eine Verzögerung des Einsetzens oder der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [21]. Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression hat unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten, selbst wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [19]. 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 [19, 22, 23]. Zudem zeigen mehrere Untersuchungen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [24-27], einen Parameter, der als eindeutig patientenrelevant angesehen wird (siehe weiter unten). Zusätzlich ist die Tumorprogression mit einem möglichen negativen Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patienten verbunden [28].

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 Endpunkt 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 [29-33].

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 [34-36]. 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 [11-13]. 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 [13]. Besonders häufig sind das Skelett, die Leber, die Lunge sowie das Gehirn betroffen. Metastasen im Skelett betreffen oftmals die Wirbelsäule und sind neben dem Risiko für Brüche bis hin zur Querschnittslähmung mit erheblicher Belastung durch Schmerzen verbunden [37, 38]. In der klinischen Praxis fordern die aktuellen Leitlinien bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eine engmaschige Kontrolle von Metastasen mit bildgebenden/radiologischen Verfahren [11-13]. Auf diese Weise sollen beispielsweise stabilitätsgefährdete Areale im Skelett rechtzeitig erkannt werden. Brustkrebs ist nach dem Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem. Werden isolierte Hirnmetastasen nachgewiesen, empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion oder einen radiochirurgischen Eingriff [11-13]. Eine nicht rechtzeitig erkannte und fortschreitende Hirnmetastasierung hat eine erhebliche klinische Bedeutung, da diese zu neurologischen Ausfällen mit gravierender Symptomatik führen kann, was die Patientinnen stark beeinträchtigt und die Prognose verschlechtert [12]. Demzufolge kann der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wurde, zur Vermeidung von Symptomen und Folgeschäden führen.

Bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium sind die primären Therapieziele, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine möglichst lange Symptomfreiheit und der Erhalt der Lebensqualität [12, 13]. 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 [26]. 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 HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs zeigt, dass die Lebensqualität mit jeder Therapielinie abnimmt [39].

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 [40]. Allen voran nannten die Patientinnen die gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung sowie zusätzlich gewonnene Lebenszeit und körperliche Beweglichkeit und Mobilität als die relevantesten und gleichermaßen wichtigen Aspekte für die Therapieentscheidung. 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 Vermeiden von Nebenwirkungen [40]. Auch in einer von Hurvitz et al. durchgeführten Patientenpräferenzstudie (Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs) wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiger angesehen als das Vermeiden von 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 [41]. In einer Serie von Interviews mit Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie wurden die Gründe für eine Therapieentscheidung zugunsten einer Chemotherapie aus Sicht der Betroffenen eruiert. 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%) [42]. In einer weiteren Studie zu Präferenzen bzgl. nicht-spezifischer Therapien für metastasierten Brustkrebs präferierten die meisten Teilnehmer eine Behandlung mit einer circa (ca.) 30%igen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens unabhängig vom Toxizitätsprofil [43]. 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 [44].

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

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. einer durch Anthrazykline bedingten Kardiotoxizität oder einer durch Taxane bedingten Polyneuropathie, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HR-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 [45]. 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 [46].

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert: Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie (oral oder intravenös) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. In der initialen Nutzenbewertung von Palbociclib wurde kritisiert, dass für die Auswertung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Mortalität nicht herangezogen worden war [45]. In der im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie wird dementsprechend die Mortalität, sprich das Versterben, berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich Patientinnen betrachtet, die im metastasierten Krankheitsstadium noch keine Chemotherapie erhalten hatten. In Abschnitt 4.3.1.3.1.3 wird die Operationalisierung des Endpunkts detaillierter beschrieben. Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung des Arztes liegen Lilly nicht vor.

Intermediäre Endpunkte wie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beziehen sich auf den Zeitraum zwischen einer Krankheitsprogression und einer weiteren Progression oder dem Tod des Patienten und können somit auch als Surrogat für das Gesamtüberleben gesehen werden [47]. 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 [47].

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 HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [12]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. Die Symptomatik wird anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben:

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

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

Patienten abgefragt [48]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [49].

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 (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) und vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) eingeteilt werden [50, 51]. Auch der EORTC-QLQ-BR23 wurde in einer Reihe von Studien sowohl indikationsspezifisch als auch für den Einsatz in verschiedenen Ländern validiert [52].

Beide Fragebögen sind in der Praxis etabliert, werden in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität vielfach angewendet und empfohlen [48, 52-60] und wurden bereits bei der vorigen Nutzenbewertung zu Abemaciclib im vorliegenden AWG akzeptiert [61].

Zur Auswertung der Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 werden die jeweiligen Werte linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert und so der Schweregrad der Symptomatik eingestuft [51]. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgt subjektiv, von außen unbeeinflusst und durch Selbstzuordnung.

Für die einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens wurden Minimal Important Differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [62-64]. Die MID wurden und werden in vielen Untersuchungen zur Lebensqualität, in welchen dieser generische und vielfach eingesetzte Fragebogen eingesetzt wurde, herangezogen. Für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen wird im vorliegenden Dossier die gleiche MID angewendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird für diese patientenrelevanten Endpunkte anhand der klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten abgeleitet.

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur

- erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) und
- nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)

betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung gilt als erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens zehn Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde. Eine nachhaltige Verschlechterung gilt als erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens zehn Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus gemessen wurde. Dabei ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung bei langfristigen Therapien von

besonderer Relevanz. Gerade für Patientinnen in einer palliativen Behandlungssituation ist es wichtig, eine andauernde Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu vermeiden. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung kann hingegen stark von therapiebedingten Symptomen beeinflusst sein, die temporär zu Beginn der Behandlung auftreten und meist mit gezieltem Nebenwirkungsmanagement in den Griff zu bekommen sind.

Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz nachhaltiger Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.

Weitere Details zur Operationalisierung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 angegeben.

mBPI-sf

Zur Dokumentation der in onkologischen Indikationen besonders relevanten Schmerzsymptomatik wird zusätzlich zu den EORTC-Fragebögen auch der mBPI-sf eingesetzt. Bei diesem handelt es sich um eine modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (BPI). Der BPI-Fragebogen dient im Allgemeinen zur Bestimmung des Schweregrades von Schmerzen und ihren Auswirkungen auf die Funktion der Patienten [65]. Der mBPI-sf ist in vielen unterschiedlichen Indikationen validiert und zum Standard für die Klinik und Forschung geworden [66].

Für das vorliegende Dossier werden die Schmerzen anhand der im mBPI-sf enthaltenen Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala, welche Werte von 0-10 umfasst, wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf häufig der Fokus gelegt [65, 67]. Es wird eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier ein Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline definiert. Der Anstieg um ≥ 2 Punkte liegt über der vom IQWiG vorgeschlagene Relevanzschwelle von 15%.

Gesundheitszustand

EQ-5D

Um die Dokumentation des Gesundheitszustands zu unterstützen, wird außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelte Fragebogen EQ-5D 5L herangezogen. Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustands [68]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz [68-70]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [56, 59, 71, 72]. 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, ein höherer Wert entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand.

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 werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit von der Randomisierung bis zur

- erstmaligen Verschlechterung und
- nachhaltigen Verschlechterung

untersuchen. Eine erstmalige Verschlechterung war erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde (zusätzliche Analysen mit einer MID von 7 und 10 Punkten werden ergänzend dargestellt). Eine nachhaltige Verschlechterung war erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus gemessen wurde (zusätzliche Analysen mit einer MID von 7 und 10 Punkten werden ergänzend dargestellt). Wie bei der Symptomatik, so ist auch beim Gesundheitszustand die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung von besonderer Relevanz für die Patientinnen.

Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz nachhaltiger Verschlechterung wurde das Datum der erstmaligen Abnahme um mindestens 15 Punkte (bzw. 7 oder 10 Punkte) gegenüber Baseline gewertet. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.

Eine Abnahme um 15 Punkte entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15%. Die Schwellen von 7 bzw. 10 Punkten wurden in einer retrospektiven Analyse [73] in mehreren onkologischen Indikationen (inklusive Brustkrebs) als für den Gebrauch in klinischen Auswertungen zur Lebensqualität anhand der EQ-5D VAS zu empfehlende MID identifiziert und werden daher ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [12, 13]. 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 [52, 74]. Für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die entsprechenden Skalen der patientenberichteten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-BR23 herangezogen.

EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) betrachtet. Die jeweiligen Werte werden linear in eine Skala von 0-100 transformiert. 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 [51].

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur

- erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) und
- nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)

betrachtet (siehe vorangegangener Abschnitt zu EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 bei der Symptomatik sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.6 zu weiteren Details zur Operationalisierung).

Auch bei den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung von besonderer Relevanz für die Patientinnen. Analog zur Symptomatik weist die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zumeist auf eine temporäre Verschlechterung der Lebensqualität bedingt durch initial auftretende therapiebedingte Symptome hin, welche in der Regel mit gezieltem Nebenwirkungsmanagement gut behandelbar sind. Gerade für Patientinnen in einer palliativen Behandlungssituation ist es jedoch wichtig, eine andauernde Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu vermeiden.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP], International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erstellt [75]. 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 [75]. 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 [21]. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunkts unerwünschte

Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen u. a. zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [76]. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse beschränkt sich im vorliegenden Dossier auf unerwünschte Ereignisse unter Behandlung (treatment-emergent adverse events, TEAE). Als TEAE werden alle UE betrachtet, die zwischen dem ersten Tag der Behandlung und 30 Tage nach Absetzen der Behandlung erstmals auftraten oder bereits bestehende AE, die sich in diesem Zeitraum im CTCAE-Grad erhöhten [77, 78].

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

- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads¹²
- Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)¹²
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente
 - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
- UESI – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse):
 - Neutropenie
 - Infektionen (SOC)
 - Diarrhoe (PT)
 - Kreatinin im Blut erhöht (PT)
 - Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)
 - Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)
 - Alkalische Phosphatase erhöht (PT)
 - Bilirubin im Blut erhöht (PT)
 - Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

¹² Dargestellt gemäß den Vorgaben der Modulvorlage; enthält auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz.

- Venöse Thromboembolie
- Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)

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

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – deskriptive Auswertung)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – deskriptive Auswertung)

Zu den aufgeführten Endpunkten wurden Ereigniszeitanalysen nach oben genannter Methodik durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹³ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

¹³ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{15, 13} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 wurden die Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus identifiziert. Die Studie MONARCH-3 liefert hierbei die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib. Die beiden

¹⁴ 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.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

In Analogie zum Vorgehen beim Verfahren von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [10] wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus geprüft. Dabei werden Charakteristika der Studien sowie der jeweils eingeschlossenen Patienten verglichen und die Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien anhand eines Heterogenitätstests (Cochrans's Q Test, I^2) untersucht. Die Quantifizierung der Homogenität erfolgt dabei endpunktweise in Anlehnung an die vom IQWiG beschriebenen Schwellenwerte für I^2 [76]. Zeigt sich dabei über verschiedene Endpunkte hinweg ein homogenes Bild, so wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit ausgegangen. Sollte bei einzelnen Endpunkten relevante Heterogenität vorliegen, so wird dies im Kontext der anderen Ergebnisse diskutiert und bewertet.

Durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT wird der Evidenzgrad auf 1a erhöht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden in diesem Fall die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Sollte aufgrund von Heterogenität keine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse möglich sein, wird die Studie MONARCH-3 als führend betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Wenn ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben wurde, d. h. eine Meta-Analyse nicht möglich ist, dann wird die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Meta-Analyse wird anhand der aggregierten Daten der beiden Studien im Modell mit festen Effekten durchgeführt, dies entspricht dem vom IQWiG empfohlenen Vorgehen bei wenigen Studien [76]. Die p-Werte der Meta-Analyse werden dabei mittels Z-Test der kombinierten Hazard Ratios der Einzelstudien berechnet. Die Ergebnisse werden mittels Forest Plots dargestellt.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wird die Meta-Analyse für die Subgruppenanalysen zur Beurteilung eventueller Effektmodifikationen herangezogen. Falls die meta-analytische Zusammenfassung aus oben genannten Gründen nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, werden die Subgruppenanalysen auf Basis der Studie MONARCH-3 dargestellt.

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

Es wurden folgende Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse für die Studie MONARCH-3: stratifizierte Analyse (Stratifizierungsvariablen: Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Interaktives Web Response System [IWRS]), Art der Erkrankung (IWRS))
- Sensitivitätsanalyse für die Studie MONARCH-plus: stratifizierte Analyse (Stratifizierungsvariablen: Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie, Art der Erkrankung)
- Sensitivitätsanalyse für die Meta-Analyse: stratifizierte Analyse (Stratifizierungsvariablen MONARCH-3: Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (IWRS), Art der Erkrankung (IWRS); MONARCH-plus: Vorgegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie, Art der Erkrankung)

Die Sensitivitätsanalysen für die Einzelstudien befinden sich im Anhang 4-G, die Sensitivitätsanalyse für die Meta-Analyse ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 zu finden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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

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

Studie MONARCH-3

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

- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen versus [vs.] nur Knochenmetastasen vs. andere) sowie
- Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie).

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

- NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol)
- Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)

- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

Studie MONARCH-plus

Für die Studie MONARCH-plus waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben geplant. Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt umfassen zum einen die Stratifizierungsfaktoren:

- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. andere) sowie
- Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie).

Zum anderen waren die nachfolgend aufgeführten Subgruppen für die MONARCH-plus-Studie präspezifiziert:

- NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol)
- Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)
- Tumorgrad (hoch vs. niedrig/mittel vs. unbekannt)
- Behandlungsfreies Intervall (de novo Metastasierung vs. ≥36 Monate nach adjuvanter endokriner Therapie vs. <36 Monate nach adjuvanter endokriner Therapie vs. wiederkehrend ohne adjuvante endokrine Therapie)

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

Bei den Trennpunkten handelt es sich grundsätzlich um die für die jeweilige Studie präspezifizierten Werte, die auch die üblichen Kategorisierungen aus Leitlinien und Literatur widerspiegeln.

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Der Schweregrad der Erkrankung wird durch das Merkmal Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv) repräsentiert. 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 der Schweregrad der Erkrankung auch anhand der Subgruppe ECOG-PS abgebildet werden kann.

Da es sich bei dem Patientenkollektiv beider Studien MONARCH-3 sowie MONARCH-plus ausschließlich um Frauen handelt, entfällt eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht.

Auf eine zusätzliche Darstellung der Subgruppen nach Zentren bzw. Ländern wird verzichtet, da der Einfluss durch eventuell unterschiedliche Versorgungssituationen bereits durch den Faktor geografische Region (im Fall der MONARCH-3) untersucht wird und zudem bei der großen Anzahl an Zentren der Studie MONARCH-3 (158 Zentren) bzw. der Studie MONARCH-plus (45 Zentren) nur eine geringe Patientenzahl pro Zentrum vorliegt. Für die Studie MONARCH-plus war eine Subgruppe nach geografischer Region präspezifiziert (Land – China vs. andere). Diese wird aufgrund der gänzlich außereuropäischen Durchführung für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet und folglich nicht dargestellt. Stattdessen wird für die Studie MONARCH-plus die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit post-hoc analysiert (Kaukasisch vs. Asiatisch).

Die folgende Subgruppe inklusive der zugehörigen Trennpunkte war nur für die Studie MONARCH-plus präspezifiziert. Sie wird nicht analysiert, da die Ergebnisse aufgrund von Überschneidungen mit anderen Subgruppenanalysen keine relevanten neuen Erkenntnisse liefern.

- Lebermetastasen (ja vs. nein)

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

Statistische Methodik

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 Trennpunkte der Subgruppe dargestellt. Soweit keine Gründe gegen die Verwendung der Meta-Analyse sprechen (z. B. Endpunkt wurde nur in einer Studie erhoben, Heterogenität im Overall-Effekt) wird diese zur Beurteilung eventueller Effektmodifikationen herangezogen. Hierzu werden diejenigen Subgruppen herangezogen, die in beiden Studien vergleichbar operationalisiert waren. Es handelt sich hierbei um:

- Alter
- Anzahl betroffener Organe
- Art der Erkrankung
- ECOG-PS zu Baseline
- Ethnische Zugehörigkeit
- Krankheitsstadium
- Messbare Erkrankung zu Baseline
- NSAI zu Zyklus 1
- Progesteronrezeptorstatus
- Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie

Diese decken sowohl die verpflichtenden Subgruppen als auch weitere relevante Subgruppen ab. Die oben aufgeführten Subgruppenanalysen werden als Meta-Analysen dargestellt, falls der Endpunkt in beiden Studien erhoben wurde, andernfalls die entsprechenden Analysen der Studie MONARCH-3, und ggf. der Studie MONARCH-plus. Die kompletten Subgruppenanalysen der Einzelstudien werden nach oben beschriebener Methodik ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁶. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁷ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

¹⁶ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁷ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁸ und Rücker (2012)¹⁹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁰.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{21, 22, 23}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

²⁰ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²¹ 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.

²² Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

²³ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM) | ja | ja | laufend | 28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol Placebo+Anastrozol/Letrozol |
| MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) (Kohorte A-Kombination mit Anastrozol oder Letrozol) | nein ^a | ja | laufend | 28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol Placebo+ Anastrozol/Letrozol |
| a: Keine Zulassungsrelevanz für Europa, aber diese Studie war Basis der Zulassung in China. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 07.10.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| - | - |
| 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 07.10.2022 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 733 Treffer. Nach dem Ausschluss von 201 Duplikaten wurden 532 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 7 Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden, von denen 6 Treffer als relevant eingeschlossen wurden. Davon konnten 5 Treffer der Studie MONARCH-3 und 1 Treffer der Studie MONARCH-plus zugeordnet werden.

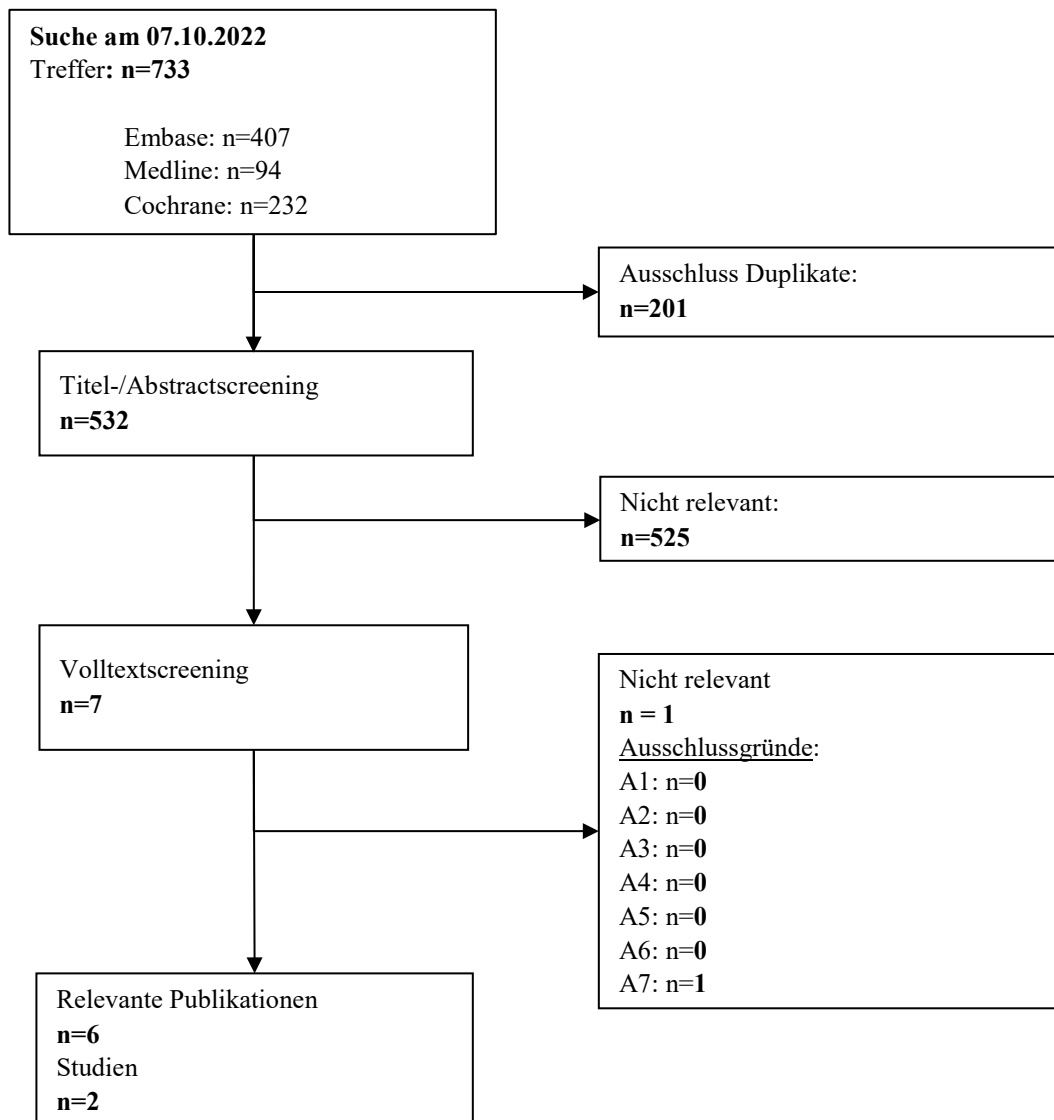


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol identifizierte 5 relevante Publikationen, in denen Daten der Studie MONARCH-3 präsentiert werden: Goetz et al. 2017 [79], Goetz et al. 2020 [80], Johnston et al. 2019 [81], Johnston et al. 2021 [82], Takahashi et al. 2022 [83]. In der Publikation Zhang et al. 2020 [84] werden Daten der Studie MONARCH-plus präsentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--------------|---|---|---|--|
| MONARCH-3 | Clinicaltrials.gov [85] EUCTR [86] ICTRP [87, 88] | ja | ja | laufend |
| MONARCH-plus | Clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90, 91] | ja | ja | laufend |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA sowie im AMIce (durchgeführt am 26.10.2022) ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Tabelle 4-7 haben den Stand vom 07.10.2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--|--|---|---|---|
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM) | Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-400) [92] IQWiG Nutzenbewertung (A18-72) [93] IQWiG Addendum zur Nutzenbewertung (A19-24) [94] | Ja | Ja | Ja |
| MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) | IQWiG Nutzenbewertung (A20-32) [95] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754) [10] IQWiG Nutzenbewertung (A21-153) [96] | Ja | Ja | Ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen | | | | |

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 26.10.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|--|--------------------------|------------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | ge-sponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studien-berichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| nicht zutreffend | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM) | ja | ja | nein | ja [14] | ja [85-88] | ja [79-83, 92-94] |
| MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) | nein ^e | ja | nein | ja [97] | ja [89-91] | ja [10, 84, 95, 96] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Keine Zulassungsrelevanz für Europa, aber diese Studie war Basis der Zulassung in China.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Z. B.: Zum Beispiel</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| MONARCH-3 (13Y-MC- JPBM) | RCT, doppelblind, parallel, Phase-III, Randomisierungs- verhältnis 2:1 | Erwachsene Patientinnen mit einem HR- positiven, HER2- negativen lokal rezidierten oder metastasierten Brustkrebs ohne vorangegangene systemische Therapie. | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (n=328) Placebo+Anastrozol/ Letrozol (n=165) | <u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheits- progression, 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 (±7 Tage) solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. <u>Geplante Analysen:</u> <ul style="list-style-type: none">• Interimsanalyse für den Endpunkt PFS, Datenschnitt 31.01.2017• finale Analyse für den Endpunkt | International, multizentrisch in 22 Ländern an 158 Zentren (Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Deutschland, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Republik Korea, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Russland, Slowakei, Schweden, Türkei, Taiwan, USA) | <u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Sicherheit |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|--|--|---|--|
| | | | | PFS, Datenschnitt 03.11.2017 <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse I für den Endpunkt OS, Datenschnitt 03.02.2020 • Interimsanalyse II für den Endpunkt OS, Datenschnitt 02.07.2021 • Ausstehend: finale OS-Analyse (nach mind. 315 OS-Ereignissen) | | |
| MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) Kohorte A-Kombination mit Anastrozol oder Letrozol | RCT, doppelblind, parallel, Phase-III, Randomisierungsverhältnis 2:1 | Erwachsene Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal rezidierten oder metastasierten Brustkrebs | <u>Kohorte A:</u> Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (n=207) Placebo+ Anastrozol/Letrozol (n=99) <u>Kohorte B¹:</u> Abemaciclib+ Fulvestrant (n=104) Placebo+ Fulvestrant (n=53) | <u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfärzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der | International, multizentrisch in 4 Ländern an 45 Zentren (Brasilien, China, Indien, Südafrika). 09.12.2016 (erste Patientin eingeschlossen) Letzter Besuch der letzten Patientin hat noch nicht stattgefunden | <u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens, |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte | |
|--------|---|---|---|--|--------------------------------------|--|---|
| | | | | <p>letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) bzgl. Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation, solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.</p> <p><u>Geplante Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse für den Endpunkt PFS, Datenschnitt 29.03.2019 • finale Analyse für die Endpunkte PFS sowie OS, Beginn der Studienphase, in der ein Cross-Over aus dem Vergleichsarm zu Abemaciclib möglich war, Datenschnitt 18.05.2020 | | | <p>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30), unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatik (mBPI-sf)</p> |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|--|---|---|--|--|--|
| <p>1: Die Kohorte B ist nicht relevant, da in der vorliegenden Nutzenbewertung die Kombination mit Aromatasehemmern untersucht wird. Daher wird im Folgenden ausschließlich Kohorte A betrachtet.</p> <p>Bzgl.: Bezüglich; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; PFS: Progressionsfreies Überleben; n: Anzahl der Patientinnen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala; Z. B.: Zum Beispiel</p> | | | | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|--|---|--|--|
| MONARCH-3 | Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oral oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | Placebo oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oral oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | <u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 4-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patientin oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 7 Tage) solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. |
| MONARCH-plus, Kohorte A | Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | Placebo oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus. | <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) bzgl. Progression, Überleben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation, solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. |
| Bzgl.: Bezüglich; Ggf: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Z. B: Zum Beispiel | | | |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--------------------------------------|---|--|---------------------------------|
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Weiblich | 207 (100,0) | 99 (100,0) | 306 (100,0) |
| Alter, Jahre | | | |
| Mittelwert (SD) | 56,4 (10,8) | 55,5 (9,8) | 56,1 (10,5) |
| Median (Min; Max) | 54,0 (32,0; 83,0) | 54,0 (27,0; 77,0) | 54,0 (27,0; 83,0) |
| Altersgruppe 1, n (%) | | | |
| <65 Jahre | 157 (75,8) | 83 (83,8) | 240 (78,4) |
| ≥65 Jahre | 50 (24,2) | 16 (16,2) | 66 (21,6) |

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Altersgruppe 2, n (%) | | | |
| <65 Jahre | 157 (75,8) | 83 (83,8) | 240 (78,4) |
| ≥65 und <75 Jahre | 37 (17,9) | 15 (15,2) | 52 (17,0) |
| ≥75 und <85 Jahre | 13 (6,3) | 1 (1,0) | 14 (4,6) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%) | | | |
| Weiß/kaukasisch | 24 (11,6) | 8 (8,1) | 32 (10,5) |
| Asiatisch | 182 (87,9) | 89 (89,9) | 271 (88,6) |
| Schwarz/afro-amerikanisch | 1 (0,5) | 2 (2,0) | 3 (1,0) |
| Land, n (%) | | | |
| Brasilien | 21 (10,1) | 8 (8,1) | 29 (9,5) |
| China | 164 (79,2) | 82 (82,8) | 246 (80,4) |
| Indien | 18 (8,7) | 7 (7,1) | 25 (8,2) |
| Südafrika | 4 (1,9) | 2 (2,0) | 6 (2,0) |
| Geografische Region, n (%) | | | |
| Afrika | 4 (1,9) | 2 (2,0) | 6 (2,0) |
| Asien | 182 (87,9) | 89 (89,9) | 271 (88,6) |
| Südamerika | 21 (10,1) | 8 (8,1) | 29 (9,5) |
| ECOG-PS, n (%) | | | |
| 0 | 70 (33,8) | 43 (43,4) | 113 (36,9) |
| 1 | 137 (66,2) | 56 (56,6) | 193 (63,1) |
| Art der Erkrankung, n (%) | | | |
| Viszerale Metastasen | 126 (60,9) | 59 (59,6) | 185 (60,5) |
| Nicht-viszerale Metastasen | 81 (39,1) | 40 (40,4) | 121 (39,5) |
| Dauer der Erkrankung (Monate) ^a | | | |
| Mittelwert (SD) | 78,1 (69,7) | 67,1 (59,6) | 74,5 (66,7) |
| Median (Q1; Q3) | 65,1 (18,4; 115,7) | 51,7 (17,7; 105,7) | 60,4 (18,4; 113,8) |
| Min; Max | 0,3; 315,3 | 0,4; 272,2 | 0,3; 315,3 |

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%) | | | |
| Brustkrebs | 53 (25,6) | 25 (25,3) | 78 (25,5) |
| Brustkrebs, duktales Karzinom | 131 (63,3) | 60 (60,6) | 191 (62,4) |
| Brustkrebs, lobuläres Karzinom | 3 (1,4) | 3 (3,0) | 6 (2,0) |
| Andere | 20 (9,7) | 11 (11,1) | 31 (10,1) |
| Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%) | | | |
| Stadium I | 18 (8,7) | 8 (8,1) | 26 (8,5) |
| Stadium II | 52 (25,1) | 32 (32,3) | 84 (27,5) |
| Stadium III | 49 (23,7) | 20 (20,2) | 69 (22,5) |
| Stadium IV | 41 (19,8) | 22 (22,2) | 63 (20,6) |
| Fehlend | 47 (22,7) | 17 (17,2) | 64 (20,9) |
| Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%) | | | |
| GX | 108 (52,2) | 45 (45,5) | 153 (50,0) |
| G1 | 7 (3,4) | 3 (3,0) | 10 (3,3) |
| G2 | 54 (26,1) | 32 (32,3) | 86 (28,1) |
| G3 | 25 (12,1) | 15 (15,2) | 40 (13,1) |
| Fehlend | 13 (6,3) | 4 (4,0) | 17 (5,6) |
| Krankheitssituation zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%) | | | |
| De novo Metastasierung | 41 (19,8) | 22 (22,2) | 63 (20,6) |
| Wiederkehrende Metastasierung | 157 (75,8) | 70 (70,7) | 227 (74,2) |
| Lokoregionäres Rezidiv | 8 (3,9) | 7 (7,1) | 15 (4,9) |
| Fehlend | 1 (0,5) | 0 | 1 (0,3) |

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Rezeptorstatus, n (%) | | | |
| Positiver Hormonrezeptor | 207 (100,0) | 98 (99,0) | 305 (99,7) |
| ER+/PgR+ | 178 (86,0) | 81 (81,8) | 259 (84,6) |
| ER+/PgR- | 27 (13,0) | 16 (16,2) | 43 (14,1) |
| ER-/PgR+ | 2 (1,0) | 1 (1,0) | 3 (1,0) |
| Fehlend | 0 | 1 (1,0) | 1 (0,3) |
| HER2-Status, n (%) | | | |
| Negativ | 207 (100,0) | 98 (99,0) | 305 (99,7) |
| Fehlend | 0 | 1 (1,0) | 1 (0,3) |
| Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie - Art der Therapie, n (%) | | | |
| Aromatasehemmer | 20 (9,7) | 13 (13,1) | 33 (10,8) |
| Andere | 101 (48,8) | 48 (48,5) | 149 (48,7) |
| Keine vorangegangene endokrine Therapie | 85 (41,1) | 38 (38,4) | 123 (40,2) |
| Fehlend | 1 (0,5) | 0 | 1 (0,3) |
| Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie - Krankheitsfreies Intervall, n (%) | | | |
| Vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Beendigung der Therapie | 87 (42,0) | 41 (41,4) | 128 (41,8) |
| Vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Beendigung der Therapie | 35 (16,9) | 20 (20,2) | 55 (18,0) |
| Keine vorangegangene Therapie | 83 (40,1) | 37 (37,4) | 120 (39,2) |
| Fehlend | 2 (1,0) | 1 (1,0) | 3 (1,0) |
| Messbare Erkrankung zu Baseline, n (%) | | | |
| Ja | 176 (85,0) | 83 (83,8) | 259 (84,6) |
| Nein | 31 (15,0) | 16 (16,2) | 47 (15,4) |

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Anzahl betroffener Organe, n (%) | | | |
| 1 | 71 (34,3) | 32 (32,3) | 103 (33,7) |
| 2 | 58 (28,0) | 31 (31,3) | 89 (29,1) |
| ≥3 | 78 (37,7) | 36 (36,4) | 114 (37,3) |
| Lokalisation der Erkrankung, n (%) | | | |
| Knochen | 128 (61,8) | 59 (59,6) | 187 (61,1) |
| Lymphknoten | 100 (48,3) | 48 (48,5) | 148 (48,4) |
| Lunge | 96 (46,4) | 38 (38,4) | 134 (43,8) |
| Andere | 44 (21,3) | 27 (27,3) | 71 (23,2) |
| Leber | 37 (17,9) | 20 (20,2) | 57 (18,6) |
| Rippenfell | 25 (12,1) | 12 (12,1) | 37 (12,1) |
| Weichgewebe | 15 (7,2) | 8 (8,1) | 23 (7,5) |
| Nebenniere | 2 (1,0) | 3 (3,0) | 5 (1,6) |
| Fehlend | 3 (1,4) | 2 (2,0) | 5 (1,6) |
| Bauchfell | 1 (0,5) | 3 (3,0) | 4 (1,3) |
| Haut | 1 (0,5) | 1 (1,0) | 2 (0,7) |
| Behandlungsfreies Intervall, n (%) | | | |
| De novo Metastasierung | 41 (19,8) | 22 (22,2) | 63 (20,6) |
| Wiederkehrend, behandlungsfreies Intervall <36 Monate | 64 (30,9) | 40 (40,4) | 104 (34,0) |
| Wiederkehrend, behandlungsfreies Intervall ≥36 Monate | 58 (28,0) | 22 (22,2) | 80 (26,1) |
| Wiederkehrend, ohne adjuvante endokrine Therapie | 43 (20,8) | 15 (15,2) | 58 (19,0) |
| Fehlend | 1 (0,5) | 0 | 1 (0,3) |

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|--|---|-------------------|
| <p>ITT Population</p> <p>a: definiert als Zeit von initialer Diagnose bis zum Datum der Randomisierung.</p> <p>Die Variablen 'Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie - Art der Therapie' und 'Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie - Krankheitsfreies Intervall' weisen unterschiedliche Ergebnisse in der Kategorie 'Keine vorangegangene (endokrine) Therapie', und in der Summe der Ausprägungen der Kategorien 'Aromataschemmer' und 'Andere' der einen Variablen verglichen mit der Summe der Ausprägungen der Kategorien 'Vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Beendigung der Therapie' und 'Vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Beendigung der Therapie' der anderen Variablen auf, da 4 Patientinnen teilweise fehlende Werte aufweisen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; G: Histopathologischer Differenzierungsgrad; GX: Differenzierungsgrad nicht bestimmbar; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); PgR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p> | | | |

Tabelle 4-14: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

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

Tabelle 4-15: Vorangegangene Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Vorangegangene Krebstherapie, n (%) | | | |
| Chirurgischer Eingriff | 167 (80,7) | 80 (80,8) | 247 (80,7) |
| Strahlentherapie | 73 (35,3) | 39 (39,4) | 112 (36,6) |
| Systemische Therapie | 155 (74,9) | 75 (75,8) | 230 (75,2) |
| Chirurgischer Eingriff: Intention, n (%) | | | |
| Kurative Behandlung | 165 (79,7) | 79 (79,8) | 244 (79,7) |
| Palliative Behandlung | 5 (2,4) | 3 (3,0) | 8 (2,6) |
| Strahlentherapie: Grund, n (%) | | | |
| Neoadjuvant | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 2 (0,7) |
| Adjuvant | 68 (32,9) | 35 (35,4) | 103 (33,7) |
| Fortgeschritten oder metastatisch | 6 (2,9) | 4 (4,0) | 10 (3,3) |
| Systemische Therapie: Grund und Art, n (%) | | | |
| Neoadjuvant | 17 (8,2) | 5 (5,1) | 22 (7,2) |
| Chemotherapie | 17 (8,2) | 5 (5,1) | 22 (7,2) |
| Adjuvant | 152 (73,4) | 73 (73,7) | 225 (73,5) |
| Chemotherapie | 129 (62,3) | 60 (60,6) | 189 (61,8) |
| Endokrin | 122 (58,9) | 62 (62,6) | 184 (60,1) |
| Andere | 10 (4,8) | 5 (5,1) | 15 (4,9) |
| Fortgeschritten oder metastatisch | 4 (1,9) | 4 (4,0) | 8 (2,6) |
| Endokrin | 4 (1,9) | 4 (4,0) | 8 (2,6) |
| Andere | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 1 (0,3) |
| ITT Population | | | |
| ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | |

Tabelle 4-16: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

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

Tabelle 4-17: Vorangegangene endokrine Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Studie MONARCH-plus | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Patienten mit endokriner Therapie für neoadjuvante Therapie, n (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Patienten mit endokriner Therapie für adjuvante Therapie, n (%) | 122 (58,9) | 62 (62,6) | 184 (60,1) |
| Aromatasehemmer | | | |
| Exemestan | 9 (4,3) | 9 (9,1) | 18 (5,9) |
| Letrozol | 11 (5,3) | 5 (5,1) | 16 (5,2) |
| Anastrozol | 6 (2,9) | 3 (3,0) | 9 (2,9) |
| Andere endokrine Therapien | | | |
| Tamoxifen | 92 (44,4) | 49 (49,5) | 141 (46,1) |
| Toremifen | 14 (6,8) | 5 (5,1) | 19 (6,2) |
| Goserelin | 2 (1,0) | 2 (2,0) | 4 (1,3) |
| Leuprorelin | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 2 (0,7) |
| Gonadorelin | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Unbekannt | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Patienten mit endokriner Therapie für die fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung, n (%) | 4 (1,9) | 4 (4,0) | 8 (2,6) |
| Aromatasehemmer | | | |
| Letrozol | 2 (1,0) | 2 (2,0) | 4 (1,3) |
| Anastrozol | 1 (0,5) | 1 (1,0) | 2 (0,7) |
| Andere endokrine Therapien | | | |
| Tamoxifen | 1 (0,5) | 1 (1,0) | 2 (0,7) |
| ITT Population | | | |
| ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | |

Tabelle 4-18: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

| Postprogressionstherapie | Abemaciclib+ | Placebo+ | Gesamt (N=493) |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Anastrozol/Letrozol (N=328) | Anastrozol/Letrozol (N=165) | |
| Patientinnen, die einen Progress hatten, n (%) | 189 (57,6) | 134 (81,2) | 323 (65,5) |
| Systemische Therapie, n (%) ^a | | | |
| Insgesamt | 172 (91,0) | 127 (94,8) | 299 (92,6) |
| Chemotherapie | 105 (55,6) | 88 (65,7) | 193 (59,8) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Capecitabin | 63 (33,3) | 44 (32,8) | 107 (33,1) |
| Cisplatin | 3 (1,6) | 9 (6,7) | 12 (3,7) |
| Cyclophosphamid | 23 (12,2) | 16 (11,9) | 39 (12,1) |
| Docetaxel | 6 (3,2) | 7 (5,2) | 13 (4,0) |
| Doxorubicin | 22 (11,6) | 14 (10,4) | 36 (11,1) |
| Epirubicin | 11 (5,8) | 9 (6,7) | 20 (6,2) |
| Eribulin | 20 (10,6) | 16 (11,9) | 36 (11,1) |
| Fluorouracil | 3 (1,6) | 9 (6,7) | 12 (3,7) |
| Gemcitabin | 14 (7,4) | 13 (9,7) | 27 (8,4) |
| Paclitaxel | 64 (33,9) | 56 (41,8) | 120 (37,2) |
| Vinorelbin | 22 (11,6) | 14 (10,4) | 36 (11,1) |
| Endokrine Therapie | 141 (74,6) | 109 (81,3) | 250 (77,4) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Anastrozol | 12 (6,3) | 8 (6,0) | 20 (6,2) |
| Exemestan | 56 (29,6) | 47 (35,1) | 103 (31,9) |
| Fulvestrant | 93 (49,2) | 79 (59,0) | 172 (53,3) |
| Letrozol | 26 (13,8) | 15 (11,2) | 41 (12,7) |
| Tamoxifen | 24 (12,7) | 24 (17,9) | 48 (14,9) |
| Andere systemische Therapie | 29 (15,3) | 23 (17,2) | 52 (16,1) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Denosumab | 10 (5,3) | 7 (5,2) | 17 (5,3) |
| Prüfmedikation | 11 (5,8) | 10 (7,5) | 21 (6,5) |

| Postprogressionstherapie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=328) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=165) | Gesamt (N=493) |
|--|---|---|---------------------------|
| Zielgerichtete Therapie | 63 (33,3) | 71 (53,0) | 134 (41,5) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Abemaciclib | 4 (2,1) | 7 (5,2) | 11 (3,4) |
| Bevacizumab | 12 (6,3) | 8 (6,0) | 20 (6,2) |
| Everolimus | 38 (20,1) | 32 (23,9) | 70 (21,7) |
| Palbociclib | 18 (9,5) | 39 (29,1) | 57 (17,6) |
| Operativer Eingriff, n (%) ^a | 12 (6,3) | 8 (6,0) | 20 (6,2) |
| Strahlentherapie, n (%) ^a | 42 (22,2) | 38 (28,4) | 80 (24,8) |
| ITT Population | | | |
| a: Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress. | | | |
| ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | |

Tabelle 4-19: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Postprogressionstherapie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| Patientinnen, die einen Progress hatten, n (%) | 97 (46,9) | 70 (70,7) | 167 (54,6) |
| Systemische Therapie, n (%) ^a | | | |
| Insgesamt | 72 (74,2) | 56 (80,0) | 128 (76,6) |
| Chemotherapie | 43 (44,3) | 33 (47,1) | 76 (45,5) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Capecitabin | 24 (24,7) | 26 (37,1) | 50 (29,9) |
| Carboplatin | 5 (5,2) | 2 (2,9) | 7 (4,2) |
| Cisplatin | 7 (7,2) | 7 (10,0) | 14 (8,4) |
| Docetaxel | 9 (9,3) | 11 (15,7) | 20 (12,0) |
| Gemcitabin | 7 (7,2) | 7 (10,0) | 14 (8,4) |
| Paclitaxel | 24 (24,7) | 14 (20,0) | 38 (22,8) |
| Vinorelbin | 7 (7,2) | 6 (8,6) | 13 (7,8) |
| Endokrine Therapie | 40 (41,2) | 38 (54,3) | 78 (46,7) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Anastrozol | 5 (5,2) | 2 (2,9) | 7 (4,2) |
| Exemestan | 14 (14,4) | 12 (17,1) | 26 (15,6) |
| Fulvestrant | 20 (20,6) | 26 (37,1) | 46 (27,5) |
| Letrozol | 7 (7,2) | 1 (1,4) | 8 (4,8) |
| Andere systemische Therapie | 19 (19,6) | 17 (24,3) | 36 (21,6) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Prüfmedikation | 7 (7,2) | 7 (10,0) | 14 (8,4) |
| Kräuterzubereitung (Traditionelle Chinesische Medizin) | 3 (3,1) | 4 (5,7) | 7 (4,2) |
| Zielgerichtete Therapie | 7 (7,2) | 7 (10,0) | 14 (8,4) |
| Für $\geq 5\%$ der Patienten berichtet: | | | |
| Palbociclib | 2 (2,1) | 6 (8,6) | 8 (4,8) |
| Operativer Eingriff, n (%) ^a | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Strahlentherapie, n (%) ^a | 5 (5,2) | 4 (5,7) | 9 (5,4) |

| Postprogressionstherapie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol (N=207) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol (N=99) | Gesamt (N=306) |
|--|---|--|---------------------------|
| ITT Population | | | |
| a: Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress. | | | |
| ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | |

Tabelle 4-20: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Behandlung | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol |
|---|---|---|
| Behandlungsdauer | | |
| Abemaciclib bzw. Placebo | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 66,57 | 60,29 |
| Zyklen (Median) | 17,0 | 15,0 |
| Anastrozol | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 80,43 | 44,14 |
| Zyklen (Median) | 19,5 | 10,0 |
| Letrozol | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 73,85 | 64,07 |
| Zyklen (Median) | 18,0 | 15,0 |
| Beobachtungsdauer nach Endpunkten (in Monaten) | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [95%-KI] | 70,16 [69,34; 70,88] | 69,99 [69,37; 71,70] |
| Q1-Q3 | 67,99 - 72,99 | 68,05 - 72,33 |
| Progressionsfreies Überleben | | |
| Median [95%-KI] | 66,77 [63,09; 67,43] | 68,35 [67,50; 69,27] |
| Q1-Q3 | 30,28 - 70,98 | 56,05 - 69,27 |
| Erste nachfolgende Chemotherapie | | |
| Median [95%-KI] | 68,25 [66,81; 69,17] | 67,59 [65,59; 69,07] |
| Q1-Q3 | 33,67 - 71,51 | 43,40 - 71,70 |

| Behandlung | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol |
|---|---|---|
| Fragebogen EORTC-QLQ-C30 | | |
| Median (Min-Max) | 18,31 [0,03 - 74,99] | 13,35 [0,03 - 70,22] |
| Q1-Q3 | 6,48 - 43,33 | 5,16 - 26,04 |
| Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 | | |
| Median (Min-Max) | 18,31 [0,03 - 74,99] | 13,35 [0,03 - 71,31] |
| Q1-Q3 | 6,48 - 43,33 | 5,16 - 26,04 |
| EQ-5D VAS | | |
| Median (Min-Max) | 18,31 [0,03 - 74,99] | 12,95 [0,03 - 71,31] |
| Q1-Q3 | 6,48 - 43,33 | 4,73 - 26,04 |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Median (Min-Max) | 19,20 [1,05 - 76,01] | 14,86 [1,12 - 72,56] |
| Q1-Q3 | 6,81 - 42,41 | 6,28 - 28,37 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021 | | |
| Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und erste nachfolgende Chemotherapie wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt und für die ITT-Population dargestellt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik in der Safety-Population berechnet. Die Beobachtungsdauern für EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurden vom Tag der ersten Dosis bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt. Für Patienten ohne Beobachtung nach Beginn der Therapie wurde eine Dauer von 1 Tag angenommen. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus letzter Behandlungstag+30, Tod, Lost-to-follow-up, Datum des Datenschnitts berechnet. | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala | | |

Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Behandlung | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol |
|--------------------------|---|---|
| Behandlungsdauer | | |
| Abemaciclib bzw. Placebo | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 88,86 | 53,71 |
| Zyklen (Median) | 21,0 | 13,0 |
| Anastrozol | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 79,86 | 63,86 |
| Zyklen (Median) | 19,0 | 15,0 |

| Behandlung | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol |
|---|---|---|
| Letrozol | | |
| Dauer (Median in Wochen) | 91,71 | 51,22 |
| Zyklen (Median) | 21,0 | 12,0 |
| Beobachtungsdauer nach Endpunkten (in Monaten) | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [95%-KI] | 30,05 [29,42; 31,00] | 30,15 [29,29; 31,04] |
| Q1-Q3 | 28,47 - 33,53 | 28,24 - 33,83 |
| Progressionsfreies Überleben | | |
| Median [95%-KI] | 28,31 [27,91; 29,33] | 28,60 [27,98; 29,69] |
| Q1-Q3 | 25,91 - 32,02 | 27,88 - 29,92 |
| Fragebogen EORTC-QLQ-C30 | | |
| Median (Min-Max) | 19,59 [0,03 - 40,08] | 11,67 [0,03 - 34,82] |
| Q1-Q3 | 7,43 - 27,75 | 3,81 - 23,05 |
| mBPI-sf | | |
| Median (Min-Max) | 19,59 [0,03 - 40,08] | 11,67 [0,03 - 34,82] |
| Q1-Q3 | 7,43 - 27,75 | 3,81 - 23,05 |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Median (Min-Max) | 21,63 [1,02 - 41,33] | 13,35 [0,13 - 36,33] |
| Q1-Q3 | 8,52 - 28,90 | 4,80 - 23,34 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020 | | |
| Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt und für die ITT-Population dargestellt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik in der Safety-Population berechnet. Die Beobachtungsdauern für EORTC-QLQ-C30 und mBPI-sf wurden vom Tag der ersten Dosis bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt. Für Patienten ohne Beobachtung nach Beginn der Therapie wurde eine Dauer von 1 Tag angenommen. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus letzter Behandlungstag+30, Tod, Lost-to-follow-up, Datum des Datenschnitts berechnet. | | |
| Bzw.: Beziehungsweise; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; Min: Minimum; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab

(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienbeschreibung

MONARCH-3

Die für Europa zulassungsbegründende Studie MONARCH-3 ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Anastrozol/Letrozol) Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei erwachsenen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung, die nicht für eine kurative Therapie geeignet waren oder Patientinnen mit metastasierter Erkrankung. Bei Studieneintritt befanden sich nahezu alle Patientinnen im lokal fortgeschrittenen (2,8%) oder metastasierten Stadium (96,3%). Es wurden lediglich postmenopausale Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

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

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-3 war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

MONARCH-plus

Die für China zulassungsbegründende Studie MONARCH-plus ist eine internationale, jedoch vorwiegend in Asien durchgeführte, 2:1 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Anastrozol/Letrozol (Kohorte A) bzw. Placebo+Fulvestrant (Kohorte B)) Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol; Kohorte A) bzw. Fulvestrant (Kohorte B) bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs. In die Kohorte A der Studie wurden lediglich Patientinnen eingeschlossen, die im lokal rezidivierten

bzw. metastasierten Stadium noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten. Analog zur Studie MONARCH-3 wurden zudem ausschließlich postmenopausale Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung, die nicht für eine kurative Therapie geeignet war, oder mit metastasierter Erkrankung in die Studie eingeschlossen. Die Befristung des G-BA zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bezieht sich auf die Teilpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben), welche folglich durch die Kohorte A der Studie MONARCH-plus repräsentiert wird²⁴.

Die Kohorte B ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier nur die Behandlung in Kombination mit Aromatasehemmern untersucht wird. Daher wird im Folgenden ausschließlich die Kohorte A beschrieben.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen; Abemaciclib bzw. Placebo wurden an den Tagen 1-28 zweimal täglich (alle 12 Stunden) oral eingenommen. Die Abemaciclib-Dosis betrug 150 mg. Zusätzlich zu Abemaciclib bzw. Placebo erhielten die Patientinnen entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 des 28-tägigen Zyklus.

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-plus war das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens, Symptomatik (EORTC-QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Als explorativer Endpunkt wurde die Symptomatik mittels des mBPI-sf erhoben.

Patientencharakteristika

MONARCH-3

Es wurden 328 Patientinnen in den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und 165 Patientinnen in den Behandlungsarm mit Placebo+Anastrozol/Letrozol randomisiert.

Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 63 Jahren. Einen ECOG-PS von 0 hatten 60,0% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 58,5%; Placebo-Arm 63%) und einen ECOG-PS von 1 40,0% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 41,5%; Placebo-Arm 37,0%)

²⁴ Die Kohorte A beinhaltet 8 Patientinnen, die im fortgeschrittenen Setting eine endokrine Therapie erhalten hatten und damit eigentlich zu Kohorte B gehören. Aufgrund der geringen Anzahl werden diese 8 Patientinnen nicht aus der Kohorte A herausgerechnet.

58,4% der Patientinnen waren kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 56,7%; Placebo-Arm 61,8%) und 30,0% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 31,4%; Placebo-Arm 27,3%). 70,8% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa und Nordamerika.

Insgesamt hatten 52,9% der Patientinnen eine viszerale Erkrankung (Abemaciclib-Arm 52,4%; Placebo-Arm 53,9%) und 22,1% nur Knochenmetastasen (Abemaciclib-Arm 21,3%; Placebo-Arm 23,6%). Die mediane Erkrankungsdauer der Patientinnen betrug 56,6 Monate (Abemaciclib-Arm 53,5 Monate; Placebo-Arm 63,1 Monate). 96,3% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 96,3%; Placebo-Arm 96,4%) hatten eine metastasierte Erkrankung zum Zeitpunkt des Studieneintritts und 2,8% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 2,7%; Placebo-Arm 3,0%) eine rezidierte lokal fortgeschrittene Erkrankung. Etwa die Hälfte der Patientinnen (53,3%) hatte zuvor noch keine endokrine Therapie im (neo-)adjuvanten Stadium erhalten (Abemaciclib-Arm 54,3%; Placebo-Arm 51,5%), während 27,4% bereits mit einem Aromatasehemmer (Abemaciclib-Arm 25,9%; Placebo-Arm 30,3%) und 19,3% mit einer anderen endokrinen Therapie (Abemaciclib-Arm 19,8%; Placebo-Arm 18,2%) behandelt worden waren. Bei 57% der Patientinnen war das Krankheitsstadium wiederkehrend metastasiert (Abemaciclib-Arm 55,5%; Placebo-Arm 60,0%), bei 39,8% de novo metastasiert (Abemaciclib-Arm 41,2%; Placebo-Arm 37,0%) und nur 3,2% der Patientinnen wiesen ein lokoregionäres Rezidiv auf (Abemaciclib-Arm 3,4%; Placebo-Arm 3,0%).

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-3 beide Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (Tabelle 4-12).

Die mediane Behandlungsdauer mit Abemaciclib bzw. Placebo sowie die mediane Dauer der Behandlung mit Anastrozol sowie Letrozol waren im Abemaciclib-Arm länger als im Placebo-Arm.

Die Beobachtungsdauer unterschied sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie erste nachfolgende Chemotherapie kaum zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte EORTC-QLQ-C30 bzw. -BR23, EQ-5D VAS sowie unerwünschte Ereignisse war die mediane Beobachtungsdauer jeweils länger im Abemaciclib-Arm.

MONARCH-plus

In der für diese Nutzenbewertung relevanten Kohorte A wurden 207 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 99 Patientinnen in den Placebo-Arm randomisiert.

Das mediane Alter lag sowohl im Abemaciclib- als auch im Placebo-Arm bei 54 Jahren. Es hatten 36,9% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 (Abemaciclib-Arm 33,8%; Placebo-Arm 43,4%) und 63,1% einen ECOG-PS von 1 (Abemaciclib-Arm 66,2%; Placebo-Arm 56,6%). 10,5% der Patientinnen waren kaukasischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 11,6%; Placebo-Arm 8,1%) und 88,6% asiatischer Herkunft (Abemaciclib-Arm 87,9%; Placebo-Arm 89,9%). 88,6% der Studienteilnehmerinnen (Abemaciclib-Arm 87,9%; Placebo-Arm 89,9%) stammten aus Asien, alle anderen aus Afrika und Südamerika.

Es wiesen 60,5% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 60,9%; Placebo-Arm 59,6%) viszerale Metastasen auf und 39,5% (Abemaciclib-Arm 39,1%; Placebo-Arm 40,4%) wiesen nicht-viszerale Metastasen auf. Die mediane Erkrankungsdauer der Patientinnen betrug 60,4 Monate (Abemaciclib-Arm 65,1 Monate; Placebo-Arm 51,7 Monate). Es hatten 74,2% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 75,8%; Placebo-Arm 70,7%) eine wiederkehrende Metastasierung zum Zeitpunkt des Studieneintritts und 20,6% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 19,8%; Placebo-Arm 22,2%) eine de novo Metastasierung. 40,2% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 41,1%; Placebo-Arm 38,4%) hatten keine vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie, 10,8% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 9,7%; Placebo-Arm 13,1%) hatten eine vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie mit Aromatasehemmern, 48,7% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 48,8%; Placebo-Arm 48,5%) hatten eine andere vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie. Eine vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Beendigung der Therapie wiesen 41,8% der Patientinnen (Abemaciclib-Arm 42,0%; Placebo-Arm 41,4%) auf, eine vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Beendigung der Therapie wiesen 18,0% der Patientinnen auf (Abemaciclib-Arm 16,9%; Placebo-Arm 20,2%).

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-plus beide Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (Tabelle 4-13).

Die mediane Behandlungsdauer mit Abemaciclib bzw. Placebo sowie die mediane Dauer der Behandlung mit Anastrozol sowie Letrozol waren im Abemaciclib-Arm länger als im Placebo-Arm.

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben unterschieden sich kaum zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte EORTC-QLQ-C30, mBPI-sf sowie unerwünschte Ereignisse waren die medianen Beobachtungsdauern jeweils länger im Abemaciclib-Arm.

Datenschnitte

MONARCH-3

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

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

Am 03.02.2020 war der Datenschnitt für die erste geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS IA1, durchzuführen nach ca. 189 Ereignissen). Zu diesem Datenschnitt wurden 197 Ereignisse verzeichnet.

Am 02.07.2021 war der Datenschnitt für die zweite geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS IA2, durchzuführen nach ca. 252 Ereignissen). Zu diesem Datenschnitt wurden 255 Ereignisse verzeichnet.

Alle in Modul 4A dargestellten Ergebnisse der Studie MONARCH-3 beziehen sich auf den Datenschnitt vom 02.07.2021 [14].

MONARCH-plus

Die Interimsanalyse war nach ca. 119 Ereignissen zu progressionsfreiem Überleben (Progression bzw. Tod; 70% der geplanten Ereignisse) in Kohorte A geplant. Bei statistischer Signifikanz wurde auch die Interimsanalyse für Kohorte B durchgeführt. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse beider Kohorten war am 29.03.2019.

Die finale Analyse in Kohorte A war nach ca. 170 Ereignissen zu progressionsfreiem Überleben (Progression bzw. Tod) geplant. Der Datenschnitt für die finale Analyse war am 18.05.2020. Zu diesem Datenschnitt wurden 172 Ereignisse verzeichnet. Mit der finalen Analyse begann die Studienphase, in der ein Cross-Over aus dem Vergleichsarm zu Abemaciclib möglich war.

Alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse der Kohorte A der Studie MONARCH-plus beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 18.05.2020 [97].

Rationale zur Durchführung einer Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus

Die für Europa zulassungsbegründende Studie MONARCH-3 umfasst mit 493 eingeschlossenen Patientinnen deutlich mehr Studienteilnehmerinnen als die Studie MONARCH-plus (306 Patientinnen in Kohorte A) und wurde international in einer Vielzahl an Zentren durchgeführt. Dadurch weisen die Ergebnisse der Studie MONARCH-3 eine hohe Aussagekraft, auch für den deutschen Versorgungskontext, auf.

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

Die Studie MONARCH-3 liefert die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext.

Naturgemäß ergeben sich aufgrund der überwiegend in China eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen der Studie MONARCH-plus Unterschiede in den

Patientencharakteristika beider Studien. Im Rahmen von statistischen Heterogenitätstests sowie durch eine zwar eher geringgradig ausgeprägte, grundsätzlich aber ausreichende Vergleichbarkeit bzgl. demografischer Parameter und Krankheitsspezifika, werden beide RCT als hinreichend homogen bewertet, um das Durchführen eine Meta-Analyse rechtfertigen zu können.

Die Studie MONARCH-plus wird daher als geeignet angesehen, im Rahmen einer meta-analytischen Zusammenfassung beider RCT die Robustheit der Ergebnisse der Studie MONARCH-3 zu untermauern und entsprechend den Evidenzgrad zu erhöhen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Studien MONARCH-3 sowie MONARCH-plus. Im Folgenden wird die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext dargelegt.

MONARCH-3

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Abemaciclib herangezogenen Studie MONARCH-3 auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch eine vergleichbare Patientenpopulation gegeben. Aus den Baseline-Charakteristika ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die eingeschlossene Patientenpopulation wesentlich von der Population postmenopausaler Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext abweicht.

In der Studie MONARCH-3 stammten 70,8% der Patientinnen aus Europa und Nordamerika, 58,4% waren kaukasischer Herkunft. Mit einer Altersspanne von 32-88 Jahren²⁵ und einem medianen Alter von 63 Jahren sind die in die Studie MONARCH-3 eingeschlossenen Patientinnen auch altersdemografisch im Einklang mit dem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren innerhalb der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland [98].

Obwohl die Studienpopulation der Studie MONARCH-3 ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasste, handelte es sich hierbei um 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 (96,3%), die bei 57% der Patientinnen als Rezidiv auftrat, und bei 46,5% der Patientinnen waren mindestens drei Organe von Metastasen betroffen. 52,9% der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf, was in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [99] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von Daten europäischer Patientinnen (einschließlich Deutschland) [100] steht. Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [101] und zeigen, dass es

²⁵ Patientinnen mit einem Alter unter 60 Jahren hatten vor Studieneintritt eine bilaterale Oophorektomie erfahren oder waren seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch und somit als postmenopausal zu betrachten [14].

sich bei der eingeschlossenen Population zu einem großen Teil um Patientinnen mit schlechter Prognose handelte.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation entspricht hinsichtlich des erkrankungsspezifischen Zustandes der Patientinnen weitgehend den für die durchschnittliche Patientenpopulation in Deutschland im vorliegenden AWG in der aktuellen Literatur zu findenden Angaben. Eine Übertragbarkeit der Studie MONARCH-3 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden. Auch der G-BA hat die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MONARCH-3 auf den deutschen Versorgungskontext im zurückliegenden Verfahren bereits als gegeben angesehen [3, 61].

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

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten HR-positiven Brustkrebs eine systemische endokrinbasierte Therapie ggf. in Kombination mit einem Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitor indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [12, 13].

In der Studie MONARCH-3 wurden Patientinnen, die zuvor noch keine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol oder Placebo+Anastrozol/Letrozol behandelt. 1,8% der Patientinnen hatten eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation und 43,0% in der adjuvanten Behandlungssituation erhalten. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer und Tamoxifen zum Einsatz. Auswertungen des deutschen PRAEGNANT-Registers zeigen, dass auch in der klinischen Praxis in Deutschland als (neo-)adjuvante Therapie primär Aromatasehemmer oder Tamoxifen gegeben werden [102].

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 krankheitsfreien Intervalls ab. Daher werden diese Aspekte auch bei der Übertragbarkeit berücksichtigt. Für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie. Sofern die Substanzgruppe noch nicht angewandt wurde, sieht die Leitlinie eine Kombinationstherapie aus einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor vor [12]. Die aktuelle ESO/ESMO-Leitlinie spricht sich ebenfalls für eine Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant als Therapiestandard aus. Zudem nennt die Leitlinie Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant als bevorzugte Komponenten eines endokrinen Therapieansatzes und führt aus, dass für einige Patientinnen auch eine endokrine Monotherapie eine Therapieoption darstellen kann [11]. Auch die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. aus dem Jahr 2022 sehen die endokrin-

basierte Therapie als erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten HR-positiven Brustkrebses. Den höchsten Empfehlungsgrad für postmenopausale Frauen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs erhält dabei eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem nicht-steroidalem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant [103].

Anastrozol und Letrozol, NSAI der dritten Generation, zeichnen sich durch eine hohe Selektivität für die Bindung an das Enzym Aromatase und eine geringe Kreuzreaktivität aus [104]. Seit diese Wirkstoffe ihre Wirksamkeit und zum Teil Überlegenheit gegenüber Tamoxifen zeigen konnten [105, 106], werden sie vermehrt als initiale endokrine Therapie des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen [12, 13].

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

MONARCH-plus

In Kohorte A der Studie MONARCH-plus wurden Patientinnen überwiegend aus China eingeschlossen (80,4%) und 88,6% waren asiatischer Herkunft. Weitere Zentren befanden sich in Brasilien, Indien und Südafrika.

Die Altersspanne von 27-83 Jahren²⁶ und das mittlere Alter von 56,1 Jahren der eingeschlossenen Patientinnen liegt tendenziell etwas unterhalb des Alters der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland [98]. Dies ergibt sich dabei aus dem Umstand, dass in der Studie MONARCH-plus überwiegend Patientinnen aus China eingeschlossen wurden, bei welchen eine Brustkrebserkrankung tendenziell früher auftritt als in westlichen Ländern [107].

63,1% der Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf und 36,9% einen ECOG-PS von 0. Wie in der Studie MONARCH-3 zeigten sich in der Studienpopulation viele Merkmale, die auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung mit einer schlechten Prognose hinweisen. Fast alle Patientinnen (94,8%) wiesen eine Metastasierung der Erkrankung auf, welche bei 74,2% der Patientinnen als Rezidiv auftrat, während bei 4,9% der Patientinnen eine lokal rezidierte Erkrankung festgestellt wurde (bezogen auf die ITT-Population der Kohorte A). Bei 37,3% der Patientinnen waren mindestens drei Organe von Metastasen betroffen. Prognostisch besonders ungünstige viszerale Metastasen wiesen 60,5% der Patientinnen auf. Dies ist in Einklang mit entsprechenden Zahlen einer prospektiven Kohortenstudie eines repräsentativen deutschen Registers (TMK) [99] sowie einer internationalen retrospektiven Erhebung von Daten europäischer Patientinnen [100]. Diese Merkmale, die auch als prognostische Faktoren

²⁶ Patientinnen mit einem Alter unter 60 Jahren hatten vor Studieneintritt eine bilaterale Oophorektomie erfahren oder waren seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch (in Abwesenheit von Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder Ovarialsuppression) mit Follikelstimulierendem Hormon- und Östradiol-Spiegeln im postmenopausalen Bereich und waren somit als postmenopausal zu betrachten [97].

herangezogen werden können [101], zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population zu einem großen Teil um Patientinnen mit schlechter Prognose handelte.

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

Wie oben beschrieben, wird in deutschen Leitlinien für postmenopausale Patientinnen mit metastasiertem HR-positiven Brustkrebs eine systemische endokrinbasierte Therapie ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [12, 13].

In Kohorte A der Studie MONARCH-plus wurden Patientinnen, die zuvor noch keine endokrine Therapie im lokal rezidierten oder metastasierten Stadium erhalten hatten, mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol oder Placebo+Anastrozol/Letrozol behandelt. 59,5% der Patientinnen hatten eine endokrine Therapie in der (neo-)adjuvanten Behandlungssituation erhalten, während 40,2% der Patientinnen keine vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie aufwiesen. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer (14%) und Tamoxifen (46,1%) zum Einsatz. Auch in der deutschen klinischen Praxis erfolgt die (neo-)adjuvante Therapie primär mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen [102].

Hinsichtlich der zur Behandlung von Patientinnen in China angewandten Behandlungsstandards kann auf die aktuelle Leitlinie der CSCO (Stand 2022) verwiesen werden. Wie die deutsche Leitlinie empfiehlt diese eine unter Berücksichtigung der (neo-)adjuvanten Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung [108]. So wird für endokrin nicht-vorbehandelte Patientinnen mit HR-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative dazu wird auch der Einsatz eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant jeweils in Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor mit Fulvestrant genannt. Für Patientinnen nach Vortherapie mit Tamoxifen wird ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Chidamid in Kombination mit einem Aromatasehemmer empfohlen. Zudem wird der Einsatz eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant in Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor mit Fulvestrant als Möglichkeit genannt. Für die Therapie nach Versagen eines NSAI sieht die Leitlinie eine Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit Fulvestrant oder eine Kombinationstherapie aus einem steroidalen Aromatasehemmer mit Chidamid vor. Als weitere Optionen für diese Population werden Fulvestrant als Monotherapie, ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem steroidalen Aromatasehemmer sowie eine Kombination aus einem steroidalen Aromatasehemmer mit Everolimus genannt. Für Patientinnen mit einer Vortherapie mit einem steroidalen Aromatasehemmer wird ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant empfohlen. Als weitere Optionen werden Fulvestrant in Monotherapie oder ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem NSAI genannt.

Als mögliche CDK4/6-Inhibitoren werden in der CSCO-Leitlinie Abemaciclib, Palbociclib und Dapiciclib genannt. Dapiciclib ist in Deutschland derzeit nicht zugelassen und wurde auch im Rahmen der MONARCH-plus Studie nicht eingesetzt. Eine Unterscheidung hinsichtlich des Menopausenstatus erfolgt durch die Leitlinie der CSCO nicht.

Die Angaben der Leitlinie der CSCO sind damit über weite Strecken in Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien (vergleiche Abschnitt zur Studie MONARCH-3 oben). Sowohl für die chinesischen als auch für die deutschen Leitlinien kann festgehalten werden, dass die Relevanz der CDK4/6-Inhibitoren in den letzten Jahren insgesamt stark zugenommen hat. Dennoch stellt eine endokrine Monotherapie immer noch eine mögliche Behandlungsoption dar.

Die in der Studie MONARCH-plus erfolgte Behandlung von Patientinnen mit lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine endokrine Therapie im lokal rezidierten oder metastasierten Stadium erhalten hatten, ist demnach Teil des in den Leitlinien genannten möglichen Therapiespektrums und spiegelt sich entsprechend im deutschen Behandlungsstandard wider. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| MONARCH-3 | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus sind randomisierte, doppelblinde, kontrollierte (Placebo+Anastrozol/Letrozol) Phase-III-Studien. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines (computergestützten) interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren waren die Art der Erkrankung (MONARCH-3: viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere; MONARCH-plus: viszerale Metastasen vs. andere) und vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (MONARCH-3: Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie; MONARCH-plus: vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie). Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der Population a1 (postmenopausale Patientinnen ohne initiale endokrine Therapie) welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen definiert war, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | Unerwünschte Ereignisse |
|---------------------|------------|------------|---|-----------|---------|---------------|----------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|
| | | PFS | Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie | EQ-5D VAS | mBPI-sf | EORTC-QLQ-C30 | EORTC-QLQ-BR23 | EORTC-QLQ-C30 | EORTC-QLQ-BR23 | |
| MONARCH-3 | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| MONARCH-plus | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MONARCH-3 | <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 ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (IWRS) und Art der Erkrankung (IWRS) und mit Behandlung als Kovariable geschätzt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test; analog der Auswertung im Studienbericht). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.</p> |
| MONARCH-plus | <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Das Gesamtüberleben wurde analog zur Studie MONARCH-3 definiert und operationalisiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie und Art der Erkrankung und mit Behandlung als Kovariable geschätzt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test; analog der Auswertung im Studienbericht). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population der Kohorte A herangezogen.</p> |
| 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dazugehörigem 95%-KI dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die nicht durch subjektive Einflussfaktoren verzerrt sind.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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

MONARCH-3

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--|---------------------------------|--|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Überlebenszeit ^a | n/N (%) | Mediane Überlebenszeit ^a | |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| ITT | 158/328 (48,2) | 67,1 [59,34; NE] | 97/165 (58,8) | 54,5 [44,75; 62,63] | 0,77 [0,59; 0,99] 0,038 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der ITT-Population zeigte sich für den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Das mediane Gesamtüberleben betrug 67,1 Monate unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu 54,5 Monaten unter Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Es zeigte sich für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ein Vorteil für das Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,99], p=0,038), dabei verringerte sich das Risiko zu versterben um nahezu ein Viertel.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die zugehörigen Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.

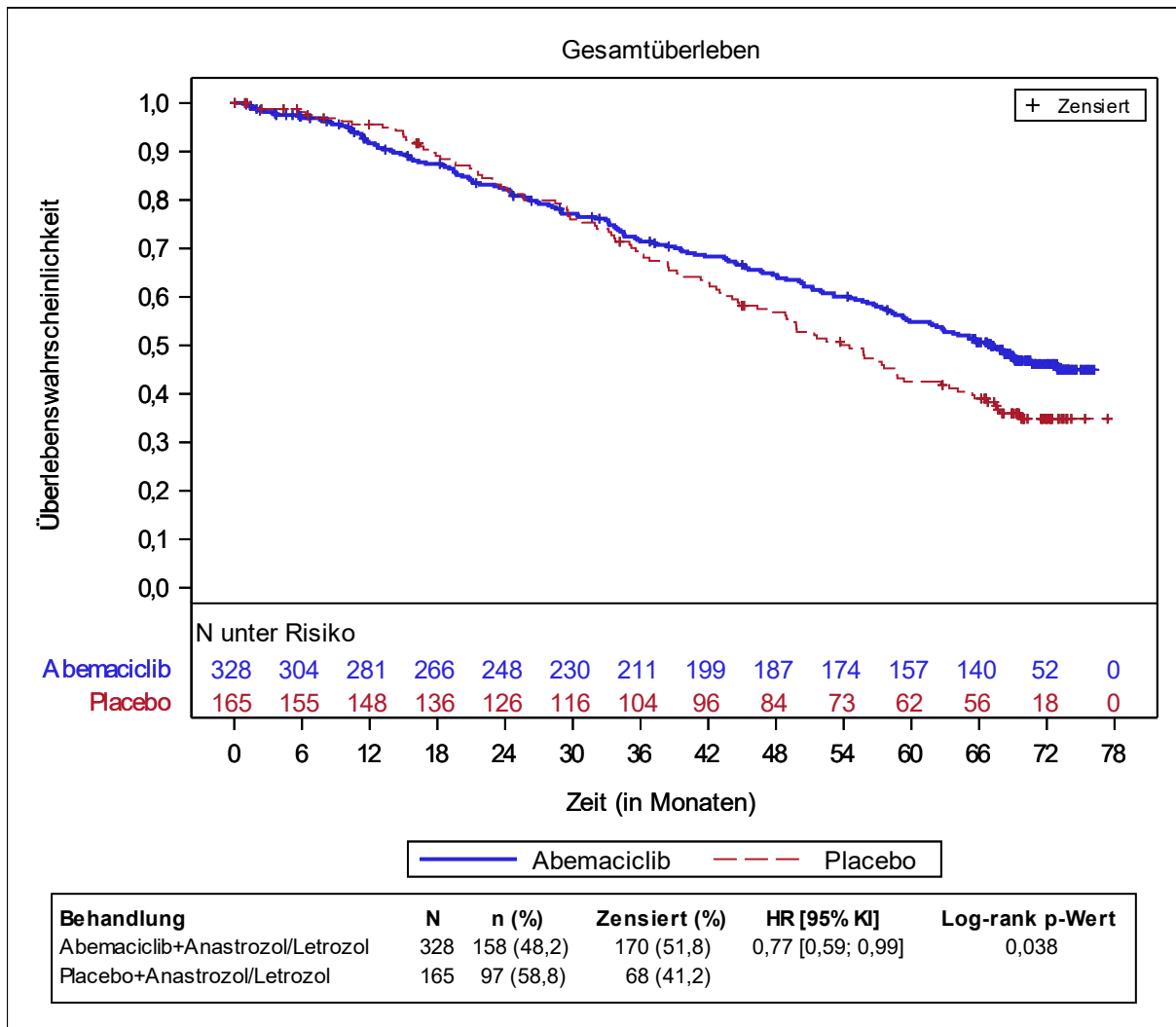


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben - MONARCH-3

MONARCH-plus

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--|---------------------------------|--|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Überlebenszeit ^a | n/N (%) | Mediane Überlebenszeit ^a | |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| ITT | 49/207 (23,7) | 40,0 [40,04; NE] | 26/99 (26,3) | NE [32,78; NE] | 0,85 [0,52; 1,36] 0,491 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. | | | | | |

In der ITT-Population zeigte sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,85 [0,52; 1,36]; p=0,491). Das mediane Gesamtüberleben im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm ist noch nicht erreicht.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die zugehörigen Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.

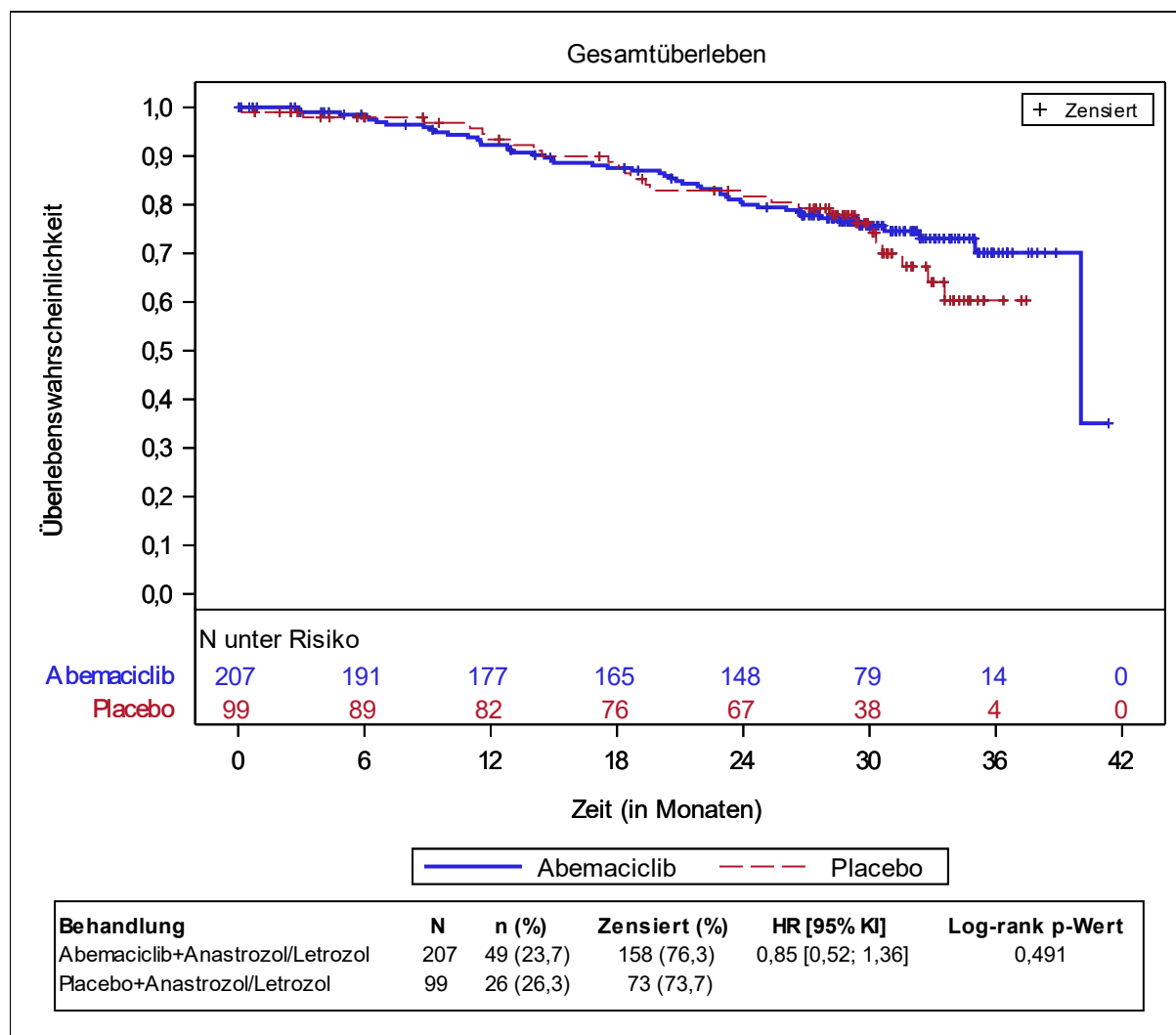


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – MONARCH-plus

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

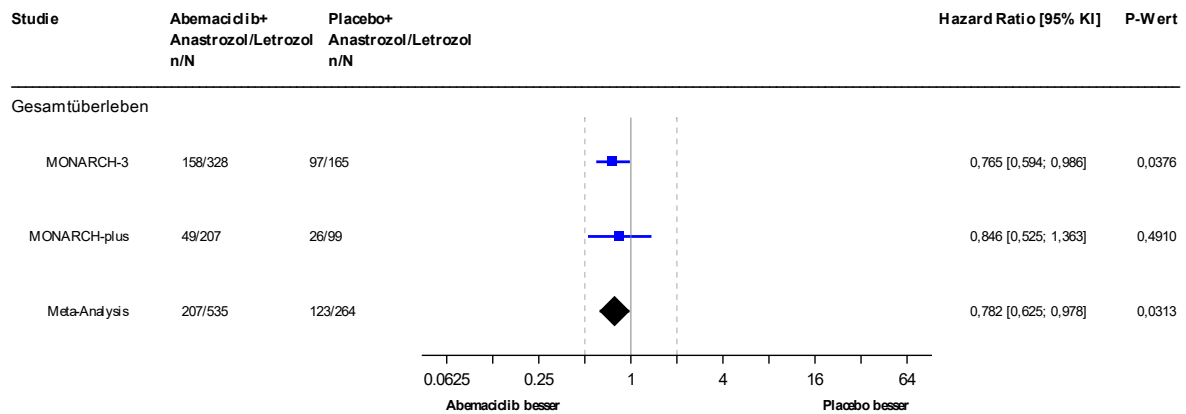
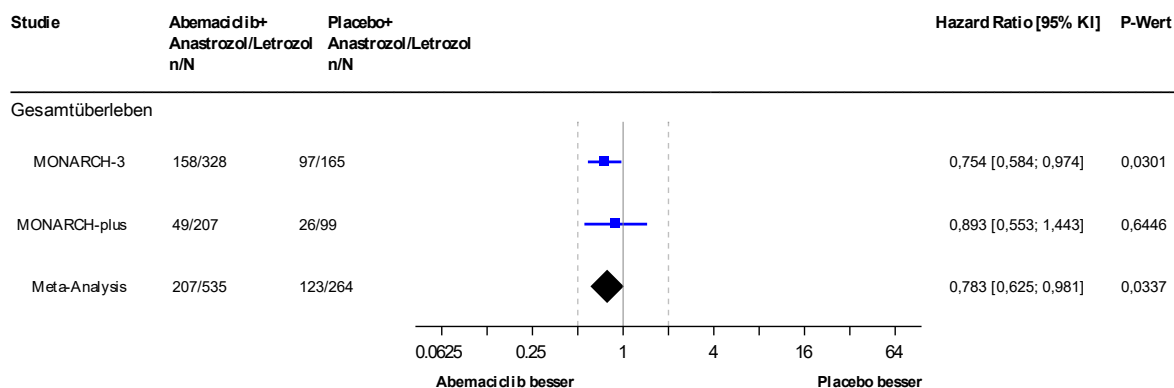


Abbildung 4-4: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT-Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt Gesamtüberleben die gleiche Effektrichtung. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,7163$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,782 [0,625; 0,978], $p=0,0313$).

Sensitivitätsanalyse für Gesamtüberleben (stratifizierte Analyse)

Heterogenität: Cochran Q-test=0,3744, P-Wert=0,5406, I2 Index=0%

Abkürzungen: IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die p-Werte der Einzelstudien basieren auf einem stratifizierten Log-Rank Test. Der p-Wert der Metaanalyse basiert auf einem Z-Test der kombinierten Hazard Ratios der Einzelstudien, die mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt wurden.

Stratifizierungsvariablen MONARCH-3: vorangegangene endokrine Therapie (IWRS), Art der Erkrankung (IWRS); MONARCH-plus: vorangegangene endokrine Therapie, Art der Erkrankung.

Abbildung 4-5: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus (Sensitivitätsanalyse (stratifiziert)) - ITT Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (stratifizierte Analyse) die gleiche Effektrichtung. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,5406$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte den Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,783 [0,625; 0,981], $p=0,0337$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studien 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 [76] und G-BA [9] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation; die zugehörigen Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2 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 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|--|
| MONARCH-3 | <p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung (siehe Anhang 4-E, Item 4a, Einschlusskriterium 4) wurde objektive Progression gewertet, falls mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) sollte der Befund einer neuen Läsion eindeutig sein und nicht auf Befunde zurückzuführen sein, von denen angenommen wird, dass sie etwas anderes als einen Tumor darstellen (z B. könnten einige "neue" Knochenläsionen einfach Heilung oder Aufflackern vorbestehender Läsionen sein). Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war. - Für Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung, deren Operation ohne Nachweis auf postoperative Restkrankheit erfolgte, wurde objektive Progression gewertet, falls der Tumor lokal und/oder regional wieder auftrat oder sich eine metastatische Erkrankung neu entwickelte. - Für Patientinnen mit lokal rezidivierter Erkrankung, deren Operation im Rahmen der Studie mit Nachweis auf postoperative 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, bzw. nicht 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 ordnungsgemäßen 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 oder vor dem Tod der Nachbeobachtung verloren gegangen war (Lost-to-follow-up). o Datum der letzten ordnungsgemäßen Tumorbewertung 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 ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Der präsentierte p-Wert wurde zweiseitig berechnet.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| | Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. |
| MONARCH-plus | Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie. Statistisches Modell: Das progressionsfreie Überleben wurde analog zur MONARCH-3 definiert und operationalisiert. Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population der Kohorte A herangezogen. |
| HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Z. B.: Zum Beispiel | |

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus. Es wurden sämtliche Tumormessungen gesammelt und gespeichert. In der Studie MONARCH-3 wurde für eine zufällig ausgewählte Stichprobe an Scans von Patientinnen das Tumorsprechen durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST Version 1.1)

bewertet. In der Studie MONARCH-plus ist eine Bewertung durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen retrospektiv vorgesehen, sofern dies zur Bewertung möglicher Verzerrungen benötigt wird. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (mit Faktor Behandlung) dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde demnach als niedrig bewertet.

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

MONARCH-3

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Progressionsfreies Überleben | | | | | |
| ITT | 204/328 (62,2) | 29,0 [23,97; 34,06] | 137/165 (83,0) | 14,8 [11,24; 19,20] | 0,52 [0,42; 0,65] <0,001 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der ITT-Population zeigte sich für den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod betrug unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 29,0 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 14,8 Monate.

Es zeigte sich für die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (HR [95%-KI]: 0,52 [0,42; 0,65], p<0,001), das Risiko für einen Progress wurde nahezu halbiert.

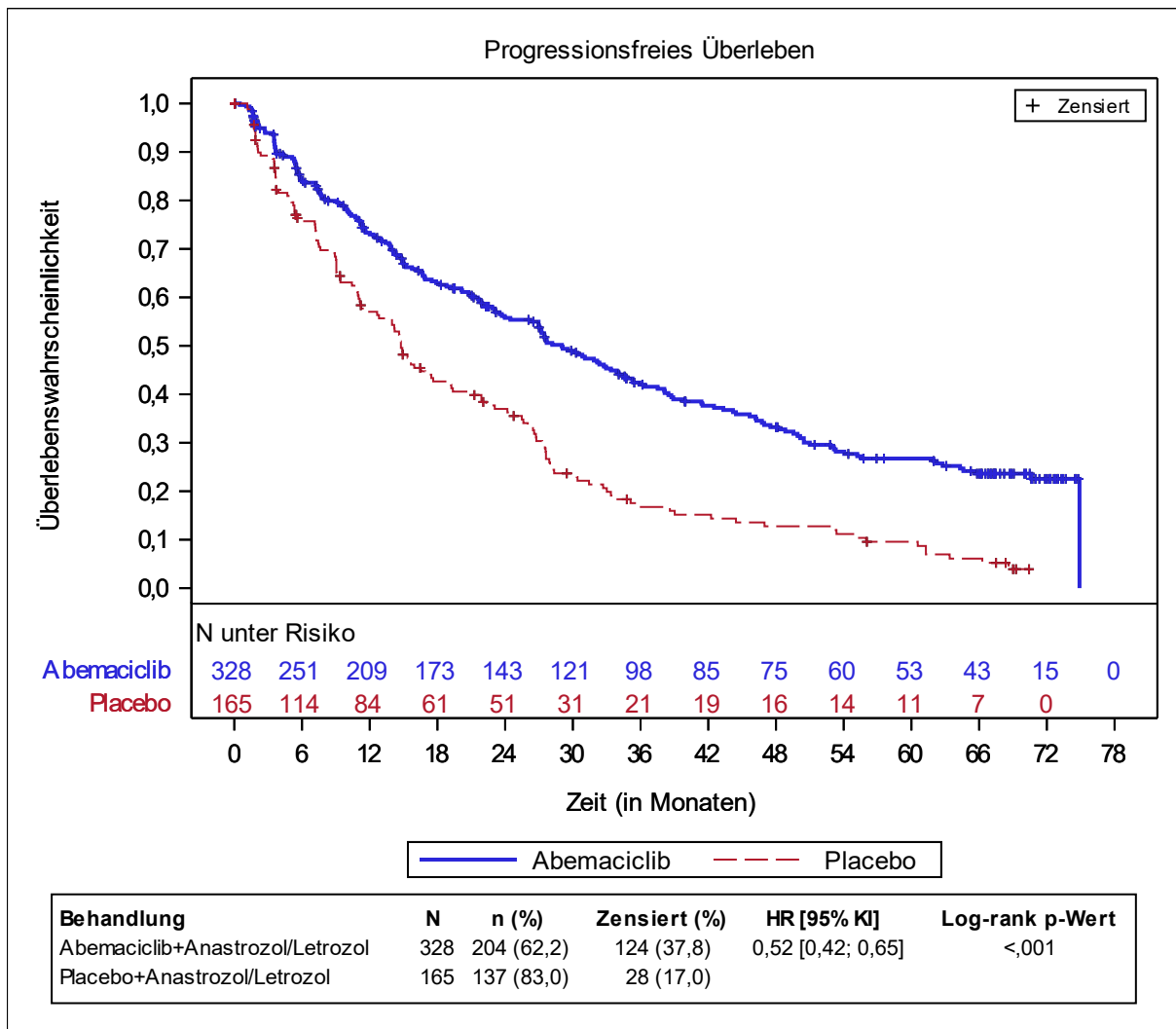


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben - MONARCH-3

MONARCH-plus

Tabelle 4-31: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Progressionsfreies Überleben | | | | | |
| ITT | 101/207 (48,8) | 28,3 [23,01; 32,45] | 71/99 (71,7) | 14,7 [11,21; 18,87] | 0,48 [0,35; 0,65] <0,001 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; | | | | | |
| N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der ITT-Population zeigte sich für den Behandlungsarm mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod betrug unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 28,3 Monate und unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 14,7 Monate.

Es zeigte sich für die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (HR [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,65], p<0,001), das Risiko für einen Progress wurde halbiert.

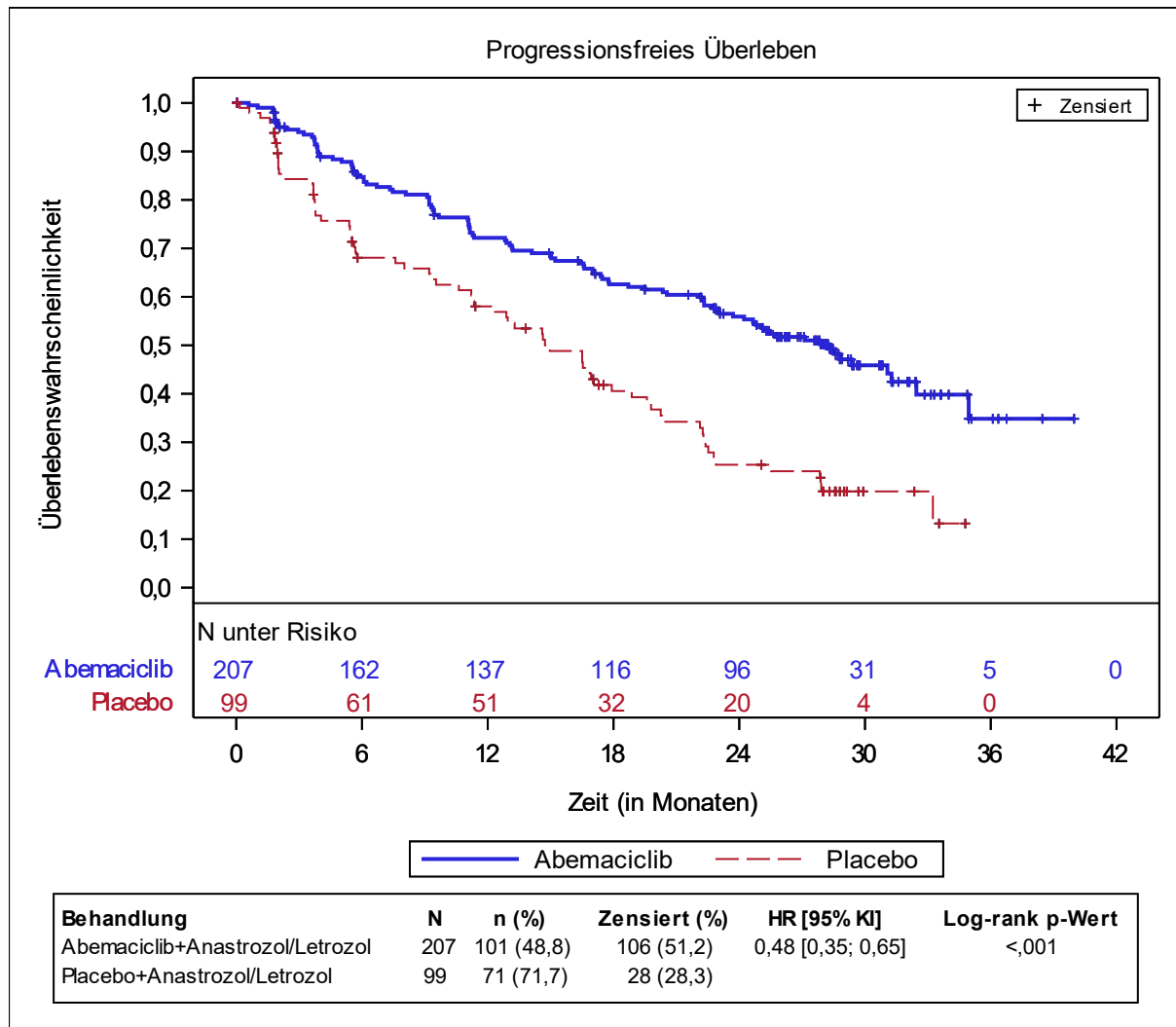


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben - MONARCH-plus

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

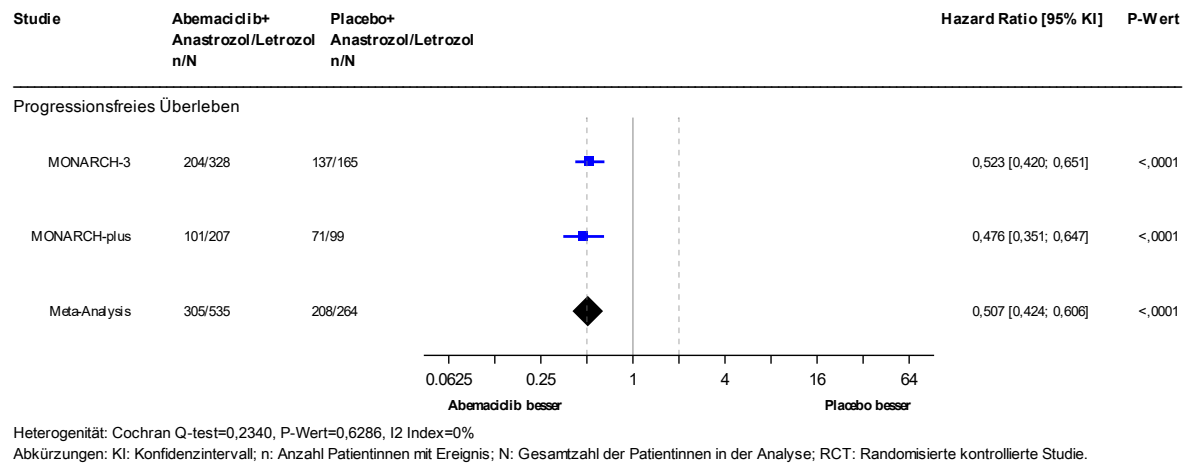


Abbildung 4-8: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT-Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt progressionsfreies Überleben die gleiche Effektrichtung mit nahezu identischer Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,6286$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,507 [0,424; 0,606], $p<0,0001$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus, operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintritt). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. In der Studie MONARCH-3 erfolgte die Beurteilung für eine zufällig ausgewählte Stichprobe an Scans von Patientinnen zudem mittels eines unabhängigen Komitees von Radiologen, somit ist davon auszugehen, dass die Bewertung dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprach.

Das progressionsfreie Überleben kann grundsätzlich über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren – auch, um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem

wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MONARCH-3 | <p>Für den Endpunkt wurden Auswertungen für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie durchgeführt. Von den gegebenen Therapien wurden die folgenden Therapien nicht als Chemotherapie bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anastrozol+Sulforaphan-Cyclodextrin-Komplex ○ Aromasin+Everolimus ○ Fulvestrant+Palbociclib <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie 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 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 des Datums des Datenschnitts), zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population:</p> <p>Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p> |
| MONARCH-plus | Endpunkt wurde nicht erhoben. |
| 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | | Mediane Ereigniszeit ^a |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie | | | | | |
| ITT | 122/328 (37,2) | NE [59,44; NE] | 98/165 (59,4) | 32,5 [28,60; 37,97] | 0,52 [0,39; 0,67] <0,001 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| 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 | | | | | |

In der ITT Population betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Placebo+Anastrozol/Letrozol 32,5 Monate und wurde unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht.

Für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm (HR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,67], $p < 0,001$). Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduzierte sich durch die Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um 48%.

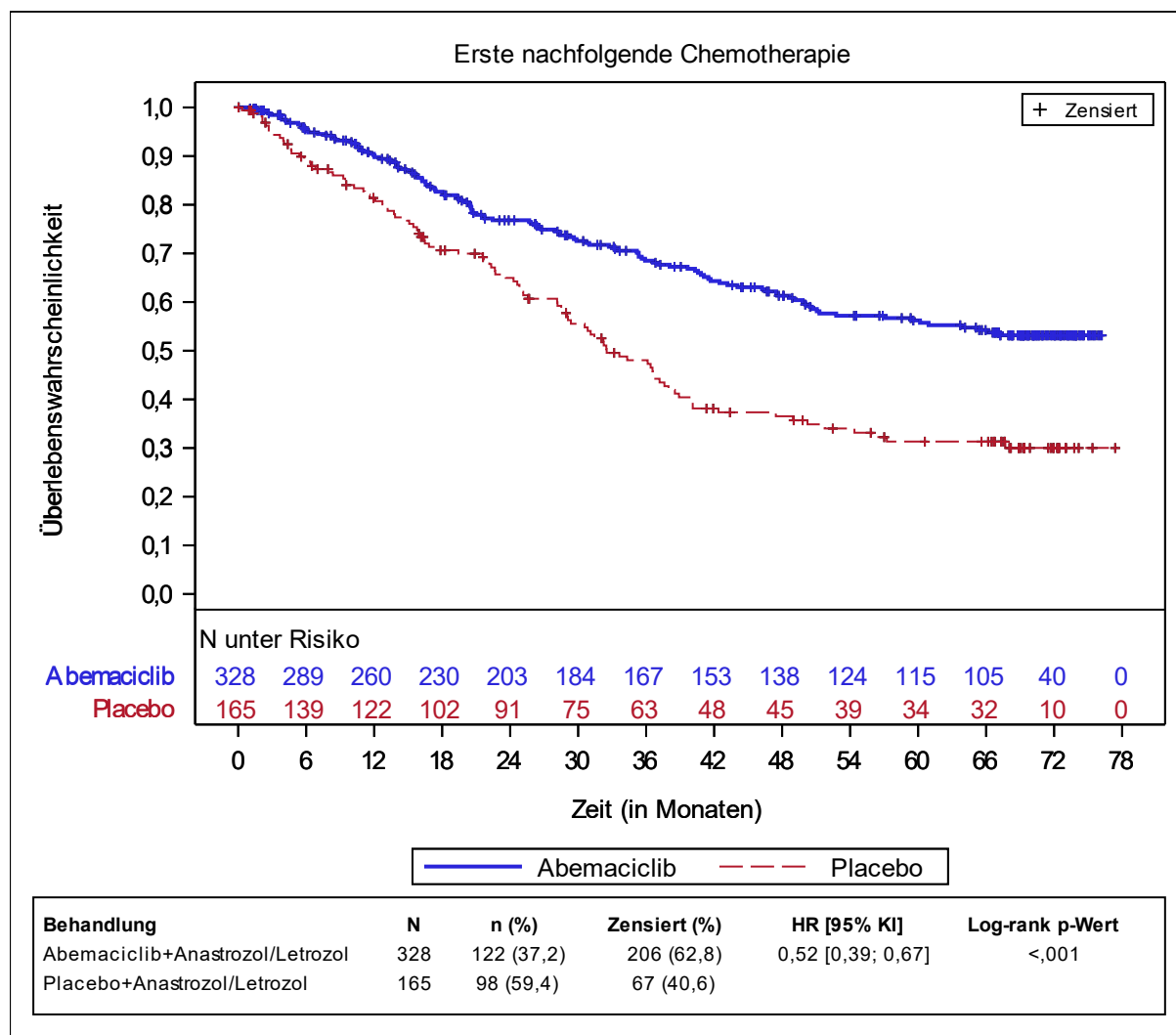


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie MONARCH-3 für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die bei der Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie berücksichtigten nach Ende der Studientherapie der MONARCH-3 verabreichten Chemotherapeutika sind für den Versorgungskontext in Deutschland gleichermaßen relevant; daher ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|--|
| MONARCH-3 | <p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz. • EORTC-QLQ-BR23: die vier Symptomskalen Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall. <p>Erhebungszeitpunkte: Beide Fragebögen wurden an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann an Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie an Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) und • nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) <p>betrachtet. Eine nachhaltige Verschlechterung gilt als erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens zehn Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus gemessen wurde.</p> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz nachhaltiger Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population.</p> |
| MONARCH-plus | <p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ○ mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ <p>Erhebungszeitpunkte: Alle Fragebögen wurden zweimal zur Baseline (Tag -14 bis Tag -1, und am ersten Tag des Zyklus 1), am ersten Tag des Zyklus 2 und dann an Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie an Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Die Operationalisierung bzgl. des EORTC-QLQ-C30 erfolgte analog zur MONARCH-3. Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung (definiert als Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline) betrachtet.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population der Kohorte A.</p> |
| <p>Bzgl.: Bezüglich; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MONARCH-3

Die Rücklaufquoten des EORTC-QLQ-C30 sowie des EORTC-QLQ-BR23 überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich in Zyklus 73 lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientinnenzahlen in diesem bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von zwei Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Während des Follow-ups erreichte sie Werte von ca. 71%.

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 gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wurde für den Endpunkt die Safety-Population. Diese unterscheidet sich von der ITT-Population lediglich um Patientinnen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden und solche, die trotz Randomisierung in eine Gruppe die Therapie der anderen Behandlungsgruppe erhalten haben. Die Patientinnen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0 zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht. Da lediglich eine Patientin unterschiedlich zu der durch die Randomisierung zugeordneten Therapie behandelt wurde, sind die Resultate basierend auf der Safety-Population sehr nahe an denen der ITT-Population.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wurde demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der EORTC Fragebögen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Visite | EORTC-QLQ-C30 | | EORTC-QLQ-BR23 | |
|-----------------------|--|--|--|--|
| | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) |
| Baseline | 317/327 (96,9) | 158/161 (98,1) | 313/327 (95,7) | 157/161 (97,5) |
| Zyklus 1 ^a | 2/10 (20,0) | 0/2 (0,0) | 1/10 (10,0) | 0/2 (0,0) |
| Zyklus 3 | 289/294 (98,3) | 144/146 (98,6) | 286/294 (97,3) | 144/146 (98,6) |
| Zyklus 5 | 258/266 (97,0) | 124/126 (98,4) | 257/266 (96,6) | 123/126 (97,6) |
| Zyklus 7 | 241/248 (97,2) | 111/116 (95,7) | 241/248 (97,2) | 112/116 (96,6) |
| Zyklus 9 | 222/229 (96,9) | 104/107 (97,2) | 221/229 (96,5) | 103/107 (96,3) |
| Zyklus 11 | 205/217 (94,5) | 95/98 (96,9) | 205/217 (94,5) | 94/98 (95,9) |
| Zyklus 13 | 191/203 (94,1) | 83/87 (95,4) | 193/203 (95,1) | 83/87 (95,4) |
| Zyklus 15 | 177/185 (95,7) | 80/83 (96,4) | 176/185 (95,1) | 80/83 (96,4) |
| Zyklus 17 | 171/177 (96,6) | 70/73 (95,9) | 170/177 (96,0) | 69/73 (94,5) |
| Zyklus 19 | 159/165 (96,4) | 59/65 (90,8) | 158/165 (95,8) | 60/65 (92,3) |
| Zyklus 22 | 132/150 (88,0) | 47/58 (81,0) | 132/150 (88,0) | 47/58 (81,0) |
| Zyklus 25 | 131/138 (94,9) | 47/51 (92,2) | 130/138 (94,2) | 48/51 (94,1) |
| Zyklus 28 | 123/130 (94,6) | 41/44 (93,2) | 122/130 (93,8) | 41/44 (93,2) |
| Zyklus 31 | 106/115 (92,2) | 35/36 (97,2) | 106/115 (92,2) | 35/36 (97,2) |
| Zyklus 34 | 105/108 (97,2) | 25/30 (83,3) | 105/108 (97,2) | 24/30 (80,0) |
| Zyklus 37 | 91/96 (94,8) | 25/26 (96,2) | 92/96 (95,8) | 25/26 (96,2) |
| Zyklus 40 | 86/91 (94,5) | 20/22 (90,9) | 87/91 (95,6) | 20/22 (90,9) |
| Zyklus 43 | 85/88 (96,6) | 17/19 (89,5) | 84/88 (95,5) | 17/19 (89,5) |
| Zyklus 46 | 79/82 (96,3) | 18/19 (94,7) | 79/82 (96,3) | 18/19 (94,7) |
| Zyklus 49 | 75/78 (96,2) | 15/18 (83,3) | 75/78 (96,2) | 15/18 (83,3) |
| Zyklus 52 | 64/70 (91,4) | 16/17 (94,1) | 64/70 (91,4) | 16/17 (94,1) |
| Zyklus 55 | 59/65 (90,8) | 13/15 (86,7) | 60/65 (92,3) | 13/15 (86,7) |
| Zyklus 58 | 55/59 (93,2) | 13/14 (92,9) | 55/59 (93,2) | 13/14 (92,9) |
| Zyklus 61 | 52/59 (88,1) | 12/13 (92,3) | 52/59 (88,1) | 12/13 (92,3) |
| Zyklus 64 | 52/55 (94,5) | 10/12 (83,3) | 53/55 (96,4) | 10/12 (83,3) |
| Zyklus 67 | 46/51 (90,2) | 7/9 (77,8) | 45/51 (88,2) | 7/9 (77,8) |
| Zyklus 70 | 43/47 (91,5) | 5/6 (83,3) | 43/47 (91,5) | 5/6 (83,3) |

| Visite | EORTC-QLQ-C30 | | EORTC-QLQ-BR23 | |
|--|--|--|--|--|
| | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) |
| Zyklus 73 | 38/43 (88,4) | 3/5 (60,0) | 38/43 (88,4) | 3/5 (60,0) |
| Zyklus 76 | 25/26 (96,2) | 4/4 (100,0) | 25/26 (96,2) | 4/4 (100,0) |
| Zyklus 79 | 11/12 (91,7) | 2/2 (100,0) | 11/12 (91,7) | 2/2 (100,0) |
| Zyklus 82 | 2/2 (100,0) | | 2/2 (100,0) | |
| Follow-up | 184/259 (71,0) | 106/147 (72,1) | 184/259 (71,0) | 104/147 (70,7) |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety-Population | | | | |
| a: Einigen wenigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst während des 1. Zyklus, d. h. nach dem Behandlungsbeginn ausgehändigt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. | | | | |
| D. h.: Das heißt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | |

MONARCH-plus

Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 sowie des mBPI-sf zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 18.05.2020 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich in Zyklus 40 lagen die Rücklaufquoten unterhalb dieser Grenze, jedoch waren die Patientinnenzahlen in diesem bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von zwei Fragebögen 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 ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dargestellt wird für den Endpunkt die Safety-Population. Diese unterscheidet sich von der ITT-Population lediglich um Patientinnen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden und solche, die trotz Randomisierung in eine Gruppe die Therapie der anderen Behandlungsgruppe erhalten haben. Die Safety-Population umfasste zwei Patientinnen weniger als die ITT-Population, da diese randomisiert, aber nicht behandelt wurden. Die Patientinnen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0 zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wird demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Visite | EORTC-QLQ-C30 | | mBPI-sf | |
|--|--|--|--|--|
| | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) |
| Baseline | 204/205 (99,5) | 97/99 (98,0) | 204/205 (99,5) | 97/99 (98,0) |
| Zyklus 1 | 169/171 (98,8) | 79/83 (95,2) | 169/171 (98,8) | 79/83 (95,2) |
| Zyklus 2 | 192/196 (98,0) | 92/94 (97,9) | 192/196 (98,0) | 92/94 (97,9) |
| Zyklus 3 | 185/187 (98,9) | 79/80 (98,8) | 185/187 (98,9) | 79/80 (98,8) |
| Zyklus 5 | 169/171 (98,8) | 70/72 (97,2) | 169/171 (98,8) | 70/72 (97,2) |
| Zyklus 7 | 157/158 (99,4) | 63/63 (100,0) | 156/158 (98,7) | 63/63 (100,0) |
| Zyklus 9 | 152/153 (99,3) | 60/60 (100,0) | 152/153 (99,3) | 60/60 (100,0) |
| Zyklus 11 | 142/144 (98,6) | 54/55 (98,2) | 142/144 (98,6) | 54/55 (98,2) |
| Zyklus 13 | 129/132 (97,7) | 50/50 (100,0) | 128/132 (97,0) | 50/50 (100,0) |
| Zyklus 16 | 89/121 (73,6) | 35/46 (76,1) | 89/121 (73,6) | 35/46 (76,1) |
| Zyklus 19 | 98/111 (88,3) | 30/34 (88,2) | 98/111 (88,3) | 30/34 (88,2) |
| Zyklus 22 | 98/102 (96,1) | 28/28 (100,0) | 98/102 (96,1) | 28/28 (100,0) |
| Zyklus 25 | 86/92 (93,5) | 23/23 (100,0) | 87/92 (94,6) | 23/23 (100,0) |
| Zyklus 28 | 71/74 (95,9) | 19/19 (100,0) | 70/74 (94,6) | 19/19 (100,0) |
| Zyklus 31 | 48/53 (90,6) | 15/15 (100,0) | 48/53 (90,6) | 15/15 (100,0) |
| Zyklus 34 | 20/23 (87,0) | 4/4 (100,0) | 20/23 (87,0) | 4/4 (100,0) |
| Zyklus 37 | 8/11 (72,7) | 3/3 (100,0) | 8/11 (72,7) | 3/3 (100,0) |
| Zyklus 40 | 2/4 (50,0) | | 2/4 (50,0) | |
| Zyklus 43 | 1/1 (100,0) | | 1/1 (100,0) | |
| Follow-up | 87/114 (76,3) | 56/69 (81,2) | 87/114 (76,3) | 56/69 (81,2) |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety-Population | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | |

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

MONARCH-3

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Appetitlosigkeit | | | | | |
| Safety | 187/327 (57,2) | 5,7 [3,75; 9,40] | 64/161 (39,8) | 30,1 [11,08; 39,39] | 1,69 [1,27; 2,25] <0,001 |
| Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 240/327 (73,4) | 2,0 [1,91; 2,10] | 63/161 (39,1) | 22,1 [13,15; 33,17] | 3,34 [2,52; 4,42] <0,001 |
| Dyspnoe | | | | | |
| Safety | 153/327 (46,8) | 14,8 [11,54; 28,96] | 60/161 (37,3) | 37,4 [14,30; 54,35] | 1,25 [0,92; 1,68] 0,150 |
| Fatigue | | | | | |
| Safety | 220/327 (67,3) | 3,7 [2,33; 3,95] | 83/161 (51,6) | 7,4 [4,73; 13,35] | 1,50 [1,16; 1,93] 0,001 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | |
| Safety | 102/327 (31,2) | NE [39,16; NE] | 48/161 (29,8) | 54,3 [23,47; NE] | 0,96 [0,68; 1,35] 0,807 |
| Verstopfung | | | | | |
| Safety | 151/327 (46,2) | 15,1 [11,54; 25,12] | 69/161 (42,9) | 13,9 [9,47; 62,70] | 0,97 [0,73; 1,30] 0,888 |
| Schlaflosigkeit | | | | | |
| Safety | 170/327 (52,0) | 9,5 [7,59; 13,32] | 69/161 (42,9) | 14,9 [9,24; 37,78] | 1,22 [0,92; 1,61] 0,162 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | |
| Safety | 195/327 (59,6) | 7,4 [4,60; 9,24] | 74/161 (46,0) | 19,4 [9,24; 32,88] | 1,51 [1,16; 1,98] 0,002 |
| Schmerz | | | | | |
| Safety | 172/327 (52,6) | 11,1 [7,63; 15,78] | 78/161 (48,4) | 12,8 [7,50; 19,82] | 1,08 [0,83; 1,41] 0,564 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der Skala Appetitlosigkeit ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,69 [1,27; 2,25], p<0,001).

In der Skala Diarrhoe ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 3,34 [2,52; 4,42], p<0,001).

In der Skala Fatigue ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,50 [1,16; 1,93], p=0,001).

In der Skala Übelkeit und Erbrechen ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,51 [1,16; 1,98], p=0,002).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Appetitlosigkeit | | | | | |
| Safety | 80/327 (24,5) | 72,3 [65,65; NE] | 38/161 (23,6) | 58,7 [45,34; NE] | 0,79 [0,53; 1,16] 0,225 |
| Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 87/327 (26,6) | 69,0 [61,78; 72,76] | 28/161 (17,4) | 63,5 [54,35; NE] | 1,18 [0,77; 1,82] 0,460 |
| Dyspnoe | | | | | |
| Safety | 86/327 (26,3) | 61,3 [54,97; NE] | 28/161 (17,4) | NE [42,18; NE] | 1,20 [0,78; 1,84] 0,413 |
| Fatigue | | | | | |
| Safety | 126/327 (38,5) | 42,4 [32,22; 59,67] | 56/161 (34,8) | 34,4 [28,96; 54,35] | 0,90 [0,66; 1,24] 0,510 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | |
| Safety | 53/327 (16,2) | NE [72,76; NE] | 29/161 (18,0) | 69,4 [44,98; NE] | 0,67 [0,42; 1,06] 0,086 |
| Verstopfung | | | | | |
| Safety | 72/327 (22,0) | 70,2 [60,69; NE] | 38/161 (23,6) | 62,7 [33,17; NE] | 0,65 [0,44; 0,97] 0,033 |
| Schlaflosigkeit | | | | | |
| Safety | 76/327 (23,2) | 71,3 [63,19; NE] | 38/161 (23,6) | 71,3 [30,61; NE] | 0,76 [0,51; 1,12] 0,162 |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | |
| Safety | 65/327 (19,9) | NE [69,07; NE] | 40/161 (24,8) | 57,1 [35,90; NE] | 0,59 [0,40; 0,88] 0,009 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Schmerz | | | | | |
| Safety | 90/327 (27,5) | 65,7 [49,97; NE] | 50/161 (31,1) | 57,1 [30,44; 67,69] | 0,66 [0,46; 0,94] 0,019 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der Skala Verstopfung ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,97], p=0,033).

In der Skala Übelkeit und Erbrechen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,88], p=0,009).

In der Skala Schmerz ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,94], p=0,019).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Symptome im Armbereich | | | | | |
| Safety | 191/327 (58,4) | 9,2 [7,20; 11,28] | 84/161 (52,2) | 9,3 [5,79; 12,92] | 1,08 [0,84; 1,40] 0,529 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Symptome im Brustbereich | | | | | |
| Safety | 102/327 (31,2) | 61,9 [39,12; NE] | 44/161 (27,3) | 47,1 [28,50; NE] | 1,03 [0,72; 1,46] 0,883 |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | | | | | |
| Safety | 213/327 (65,1) | 4,0 [3,72; 5,52] | 67/161 (41,6) | 13,2 [7,40; NE] | 1,95 [1,48; 2,56] <0,001 |
| Belastung durch Haarausfall | | | | | |
| Safety | 28/327 (8,6) | 7,7 [3,78; 17,56] | 12/161 (7,5) | 5,8 [1,94; NE] | 0,88 [0,44; 1,74] 0,706 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; | | | | | |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei der Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,95 [1,48; 2,56], p<0,001).

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Symptome im Armbereich | | | | | |
| Safety | 108/327 (33,0) | 51,6 [37,55; 66,67] | 36/161 (22,4) | 69,3 [42,61; NE] | 1,26 [0,86; 1,85] 0,228 |
| Symptome im Brustbereich | | | | | |
| Safety | 35/327 (10,7) | NE [73,55; NE] | 22/161 (13,7) | 63,4 [57,11; NE] | 0,54 [0,31; 0,93] 0,024 |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | | | | | |
| Safety | 121/327 (37,0) | 55,5 [37,55; 67,20] | 43/161 (26,7) | 45,3 [27,78; NE] | 1,09 [0,77; 1,56] 0,629 |
| Belastung durch Haarausfall | | | | | |
| Safety | 17/327 (5,2) | 51,5 [17,56; NE] | 9/161 (5,6) | 57,1 [3,45; NE] | 0,65 [0,28; 1,48] 0,294 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; | | | | | |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei der Skala Symptome im Brustbereich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,93], $p=0,024$).

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

MONARCH-plusTabelle 4-43: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Appetitlosigkeit | | | | | |
| Safety | 113/205 (55,1) | 5,6 [1,91; 14,86] | 39/99 (39,4) | 19,7 [10,45; NE] | 1,61 [1,12; 2,31] 0,015 |
| Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 161/205 (78,5) | 1,0 [0,95; 1,05] | 20/99 (20,2) | NE [NE; NE] | 7,67 [4,80; 12,27] <0,001 |
| Dyspnoe | | | | | |
| Safety | 96/205 (46,8) | 13,9 [7,56; NE] | 35/99 (35,4) | 27,8 [12,92; NE] | 1,31 [0,89; 1,93] 0,178 |
| Fatigue | | | | | |
| Safety | 138/205 (67,3) | 1,9 [1,08; 3,72] | 59/99 (59,6) | 3,7 [1,87; 11,01] | 1,19 [0,88; 1,61] 0,278 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | |
| Safety | 85/205 (41,5) | 29,0 [16,80; NE] | 34/99 (34,3) | NE [13,84; NE] | 1,13 [0,76; 1,68] 0,541 |
| Verstopfung | | | | | |
| Safety | 70/205 (34,1) | NE [30,87; NE] | 31/99 (31,3) | NE [13,81; NE] | 0,96 [0,63; 1,46] 0,839 |
| Schlaflosigkeit | | | | | |
| Safety | 106/205 (51,7) | 7,6 [5,79; 23,38] | 43/99 (43,4) | 11,1 [7,40; NE] | 1,25 [0,87; 1,78] 0,233 |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | |
| Safety | 94/205 (45,9) | 22,6 [7,66; NE] | 35/99 (35,4) | NE [11,41; NE] | 1,25 [0,85; 1,85] 0,280 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Schmerz | | | | | |
| Safety | 94/205 (45,9) | 14,9 [6,48; NE] | 46/99 (46,5) | 9,1 [5,59; NE] | 0,94 [0,66; 1,33] 0,693 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei den beiden Skalen Appetitlosigkeit und Diarrhoe ergaben sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,61 [1,12; 2,31], p=0,015 bzw. 7,67 [4,80; 12,27], p<0,001).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Appetitlosigkeit | | | | | |
| Safety | 42/205 (20,5) | NE [NE; NE] | 22/99 (22,2) | 33,6 [25,22; NE] | 0,74 [0,44; 1,24] 0,244 |
| Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 50/205 (24,4) | 40,1 [30,48; NE] | 5/99 (5,1) | NE [NE; NE] | 4,30 [1,71; 10,81] <0,001 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Dyspnoe | | | | | |
| Safety | 41/205 (20,0) | NE [30,87; NE] | 13/99 (13,1) | NE [32,19; NE] | 1,23 [0,66; 2,30] 0,514 |
| Fatigue | | | | | |
| Safety | 73/205 (35,6) | NE [26,70; NE] | 36/99 (36,4) | 23,5 [21,30; NE] | 0,83 [0,56; 1,25] 0,366 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | | | | | |
| Safety | 43/205 (21,0) | NE [NE; NE] | 20/99 (20,2) | NE [29,03; NE] | 0,84 [0,50; 1,44] 0,531 |
| Verstopfung | | | | | |
| Safety | 25/205 (12,2) | NE [NE; NE] | 12/99 (12,1) | NE [32,19; NE] | 0,73 [0,37; 1,46] 0,367 |
| Schlaflosigkeit | | | | | |
| Safety | 48/205 (23,4) | 36,4 [30,48; NE] | 18/99 (18,2) | NE [32,19; NE] | 1,02 [0,59; 1,76] 0,952 |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | |
| Safety | 24/205 (11,7) | NE [NE; NE] | 17/99 (17,2) | 33,6 [32,19; NE] | 0,56 [0,30; 1,04] 0,061 |
| Schmerz | | | | | |
| Safety | 40/205 (19,5) | 36,4 [36,43; NE] | 19/99 (19,2) | NE [26,47; NE] | 0,79 [0,45; 1,36] 0,391 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei der Skala Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 4,30 [1,71; 10,81], p<0,001).

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“, Zeit bis zur Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| mBPI-sf: Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline | | | | | |
| Safety | 58/205 (28,3) | NE [30,48; NE] | 32/99 (32,3) | NE [18,94; NE] | 0,77 [0,50; 1,19] 0,249 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

Der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben, daher kann hierfür keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Der Fragebogen mBPI-sf wurde in der Studie MONARCH-3 nicht erhoben, daher kann hierfür keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse des EORTC-QLQ-C30 dargestellt, dieser Fragebogen wurde in beiden Studien erhoben.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit

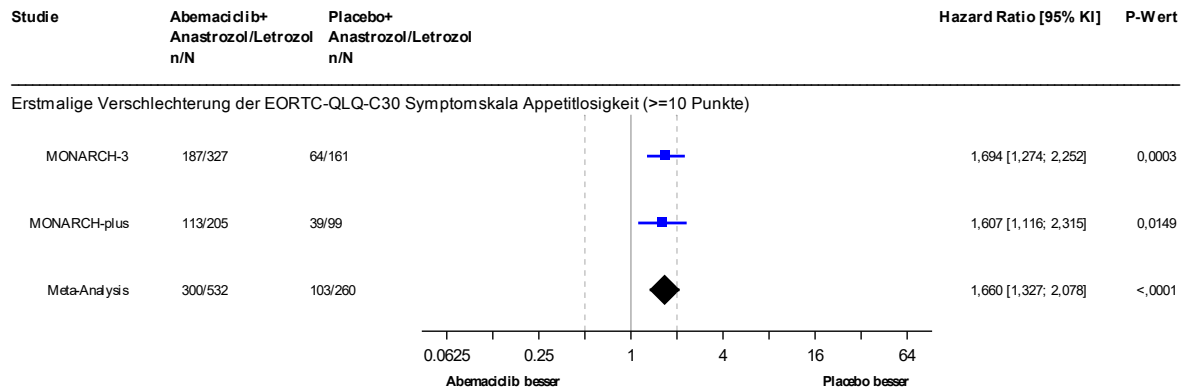


Abbildung 4-10: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,8236$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,660 [1,327; 2,078], $p<0,0001$).

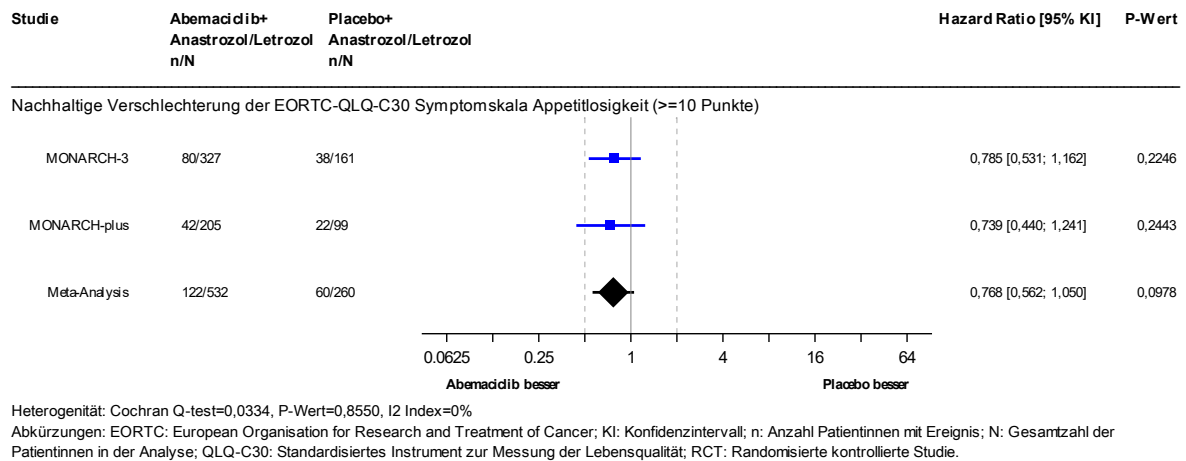


Abbildung 4-11: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe

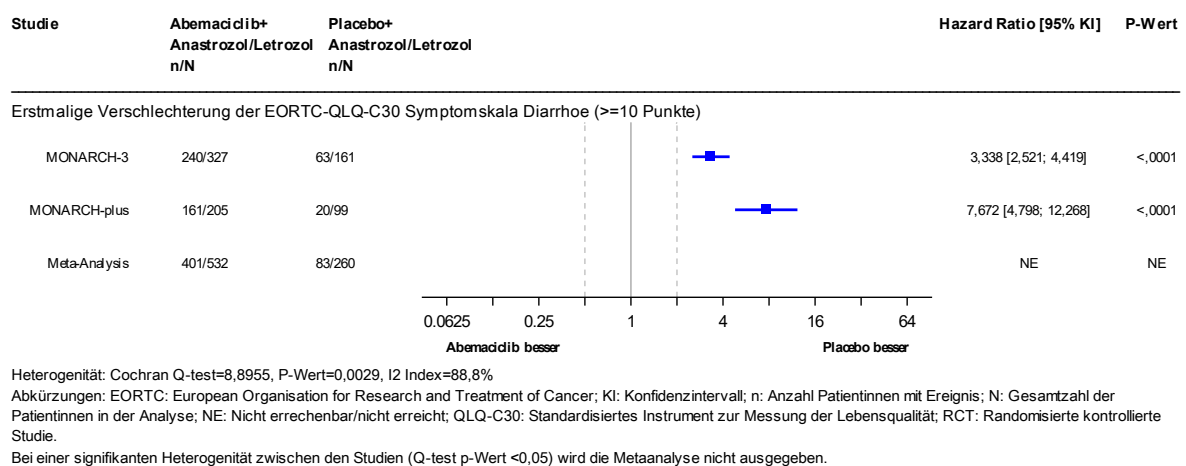
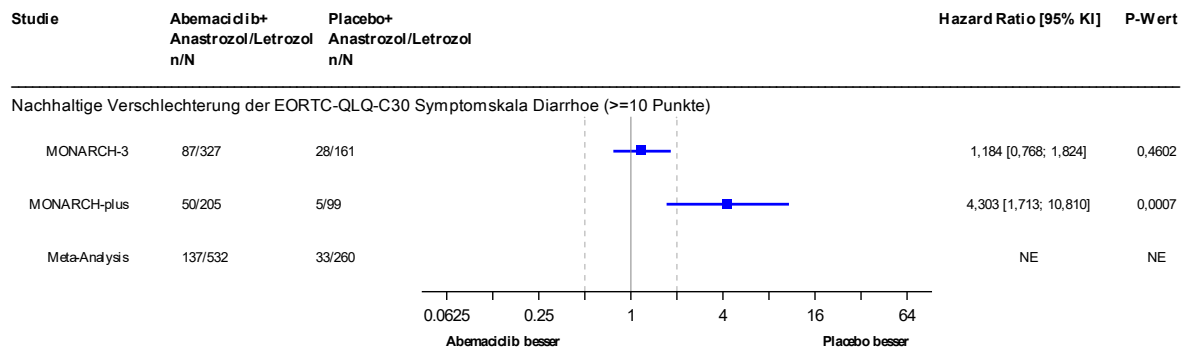


Abbildung 4-12: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung. Es zeigte sich eine Heterogenität ($p=0,0029$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch nicht zusammengefasst werden konnten.



Heterogenität: Cochran Q-test=6,1780, P-Wert=0,0129, I² Index=83,8%

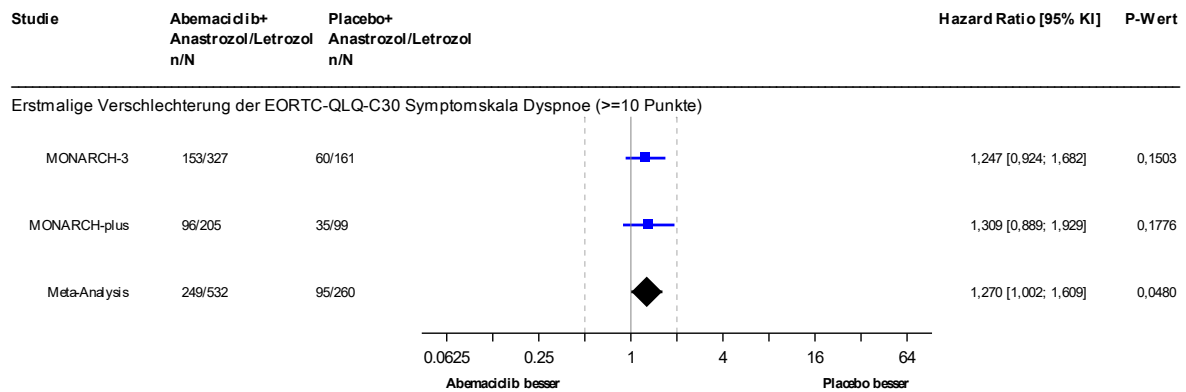
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Bei einer signifikanten Heterogenität zwischen den Studien (Q-test p-Wert $< 0,05$) wird die Metaanalyse nicht ausgegeben.

Abbildung 4-13: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung. Es zeigte sich eine Heterogenität ($p=0,0129$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch nicht zusammengefasst werden konnten.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0378, P-Wert=0,8459, I² Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-14: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,8459$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,270 [1,002; 1,609], $p=0,0480$).

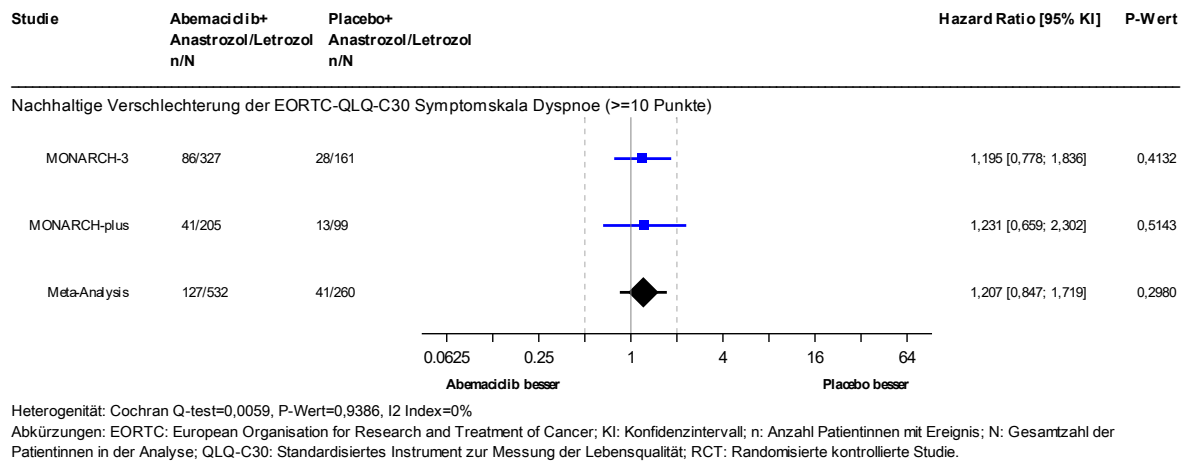


Abbildung 4-15: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue

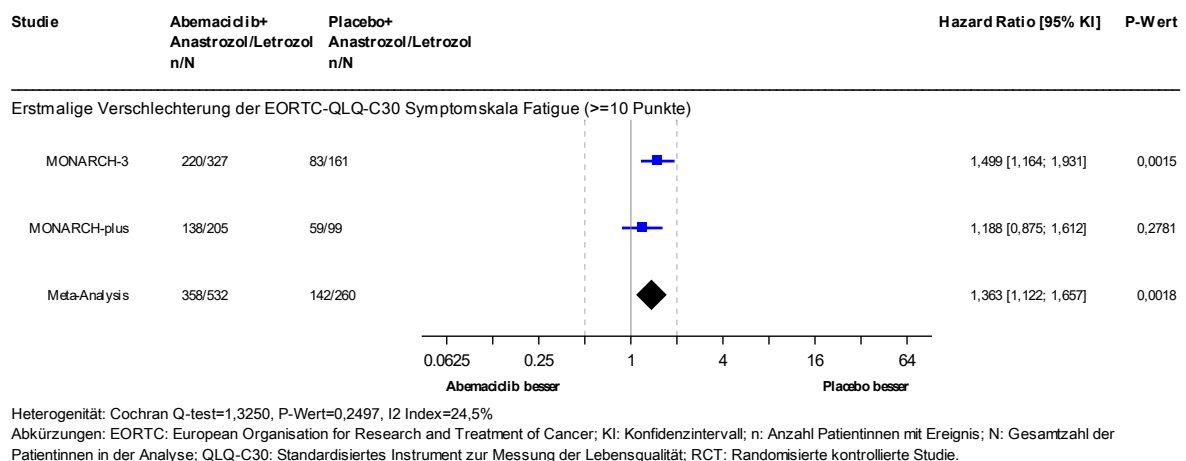
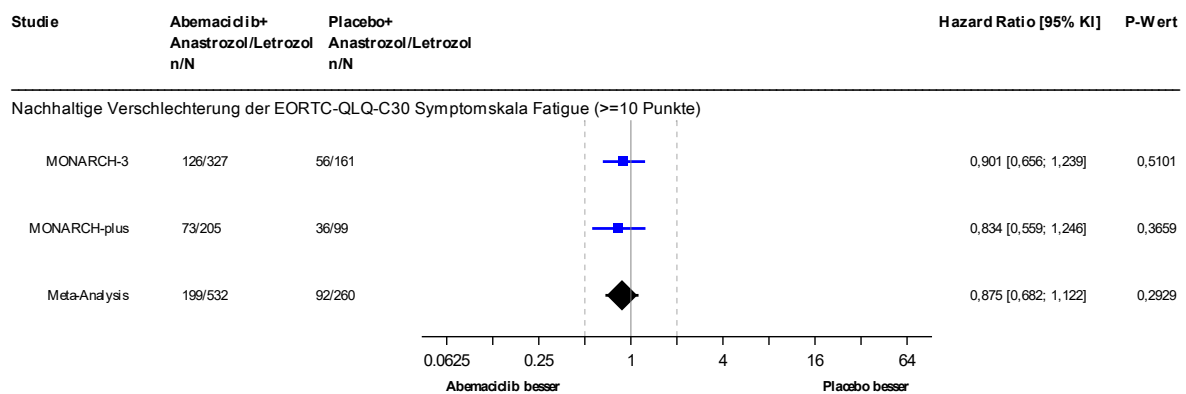


Abbildung 4-16: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,2497$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,363 [1,122; 1,657], $p=0,0018$).



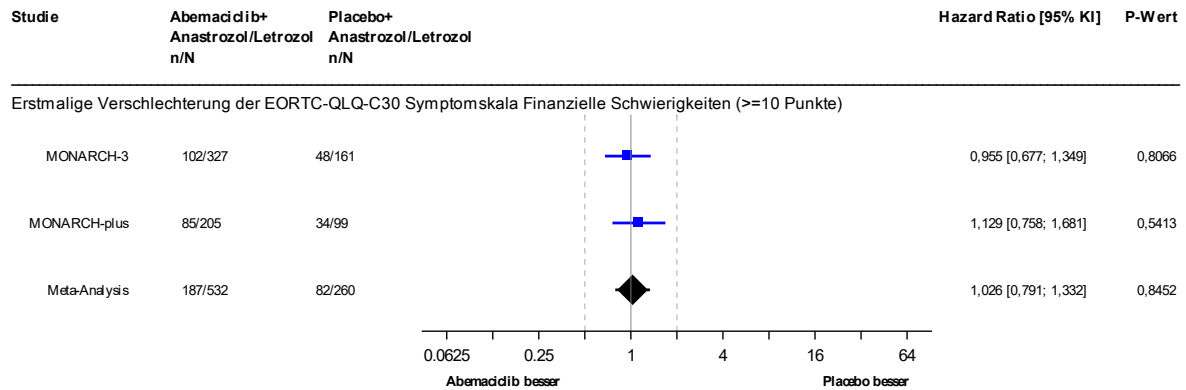
Heterogenität: Cochran Q-test=0,0875, P-Wert=0,7673, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-17: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

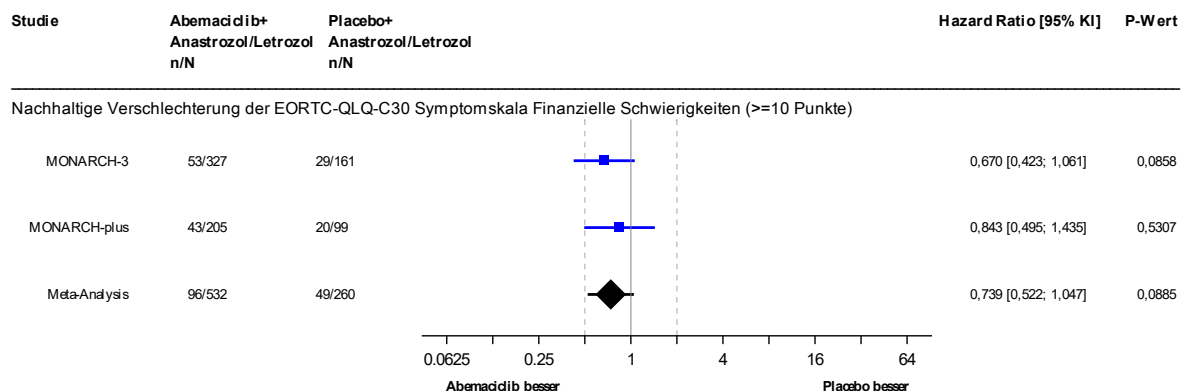
Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten



Heterogenität: Cochran Q-test=0,3867, P-Wert=0,5340, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-18: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

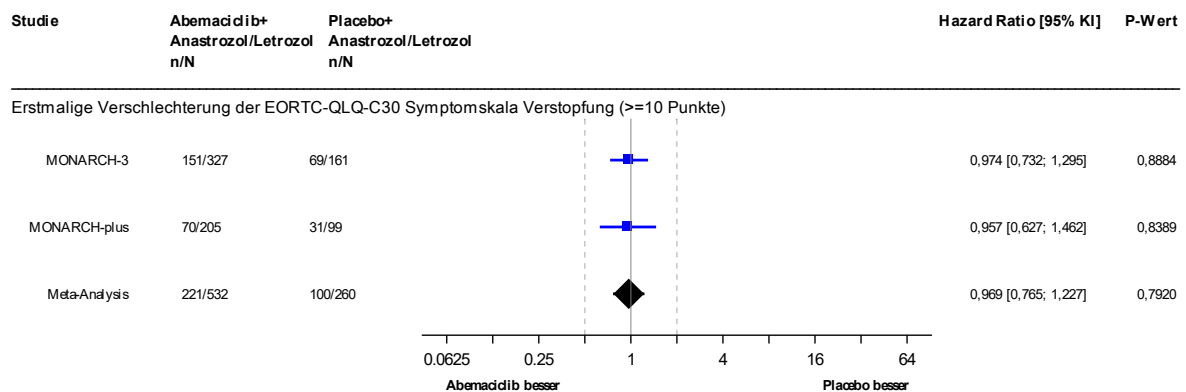


Heterogenität: Cochran Q-test=0,4126, P-Wert=0,5207, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-19: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0044, P-Wert=0,9469, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-20: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

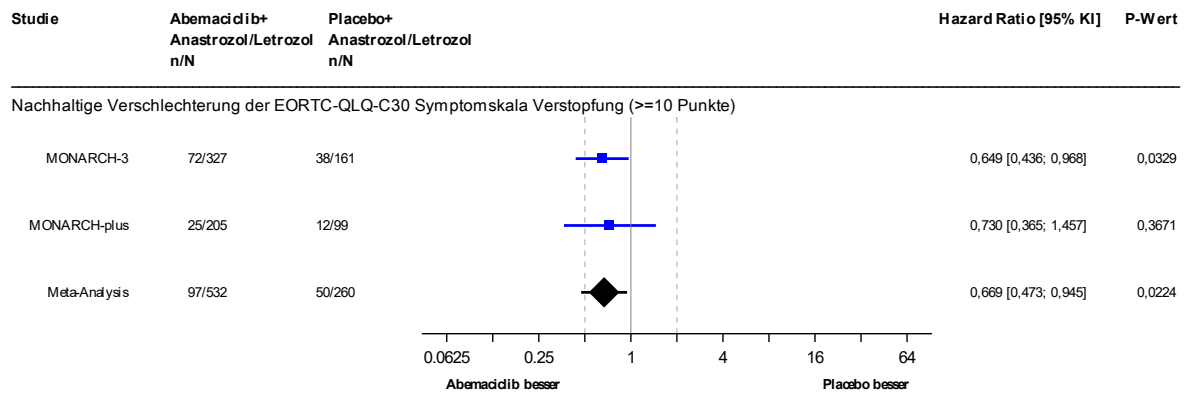


Abbildung 4-21: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,7753$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,669 [0,473; 0,945], $p=0,0224$).

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit

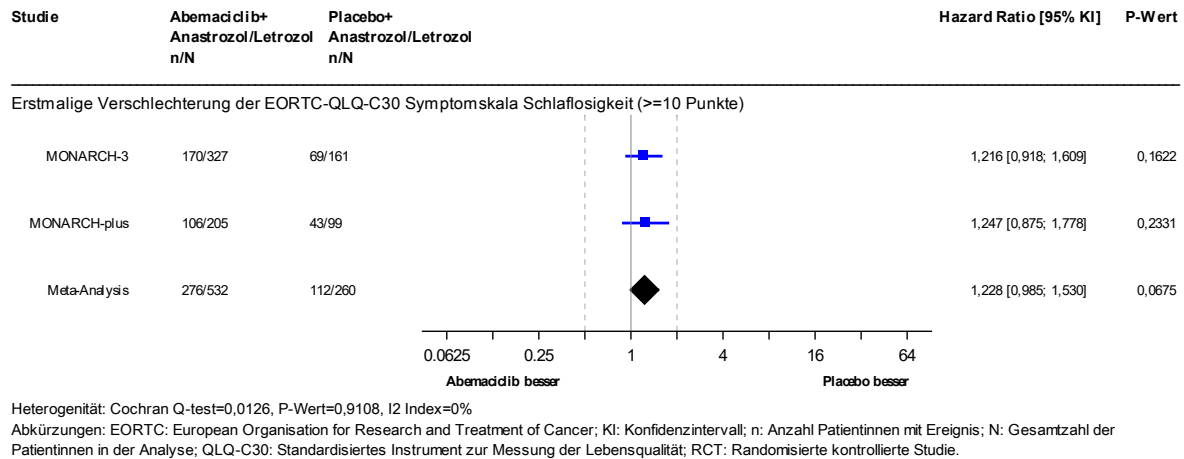


Abbildung 4-22: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

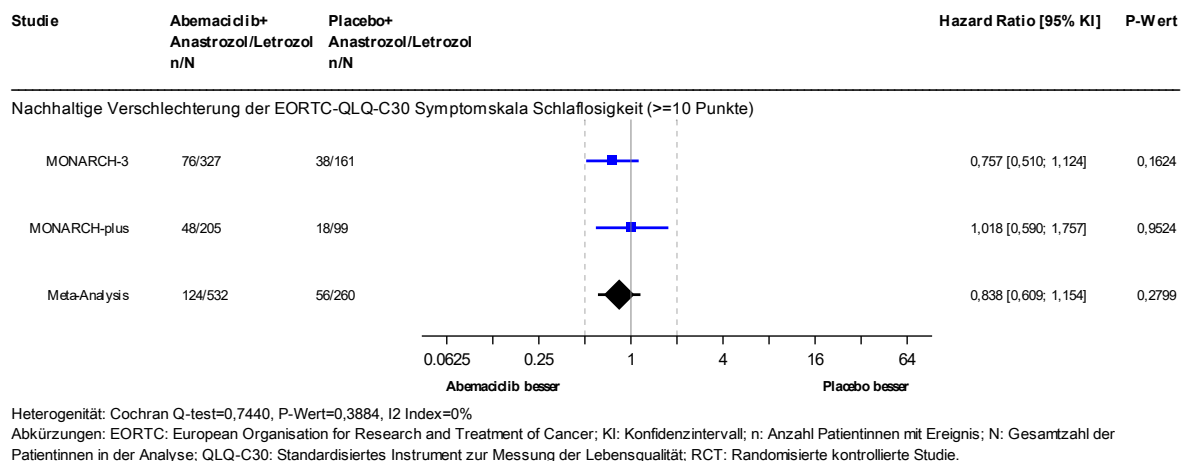
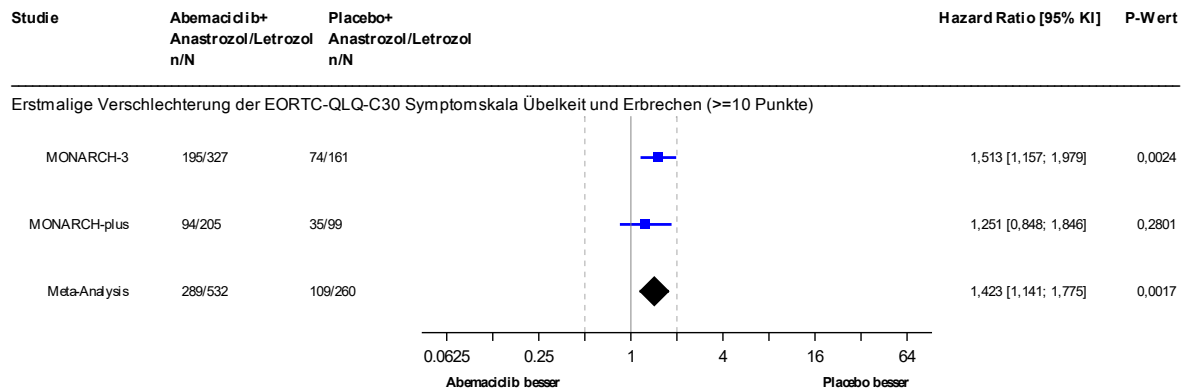


Abbildung 4-23: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen



Heterogenität: Cochran Q-test=0,6234, P-Wert=0,4298, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-24: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,4298$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,423 [1,141; 1,775], $p=0,0017$).

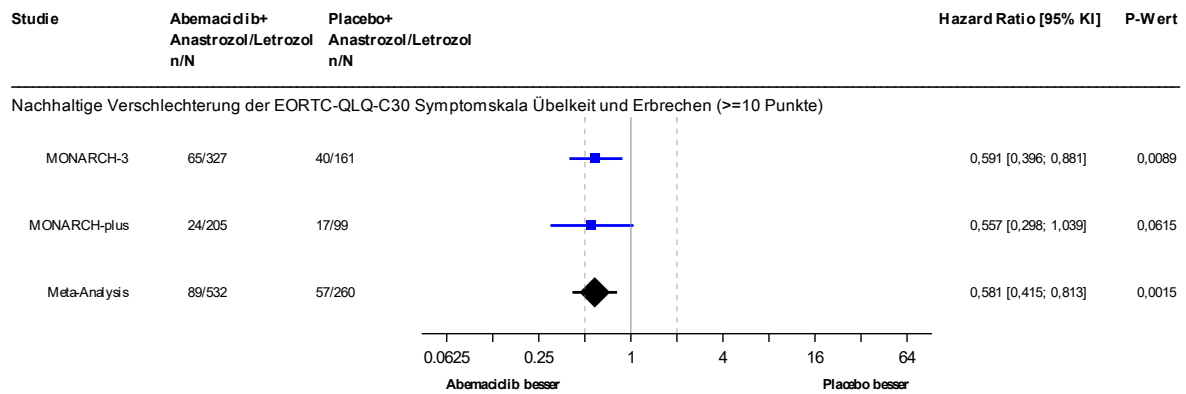
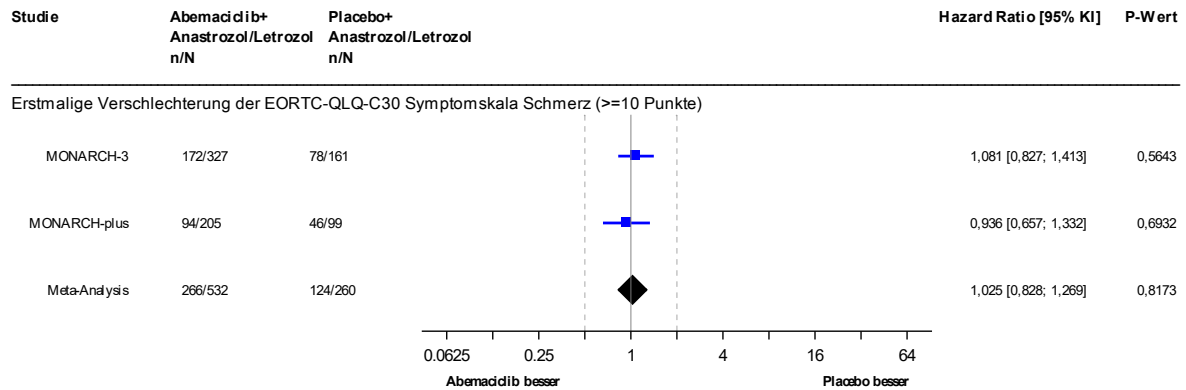


Abbildung 4-25: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,8750$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,581 [0,415; 0,813], $p=0,0015$).

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz

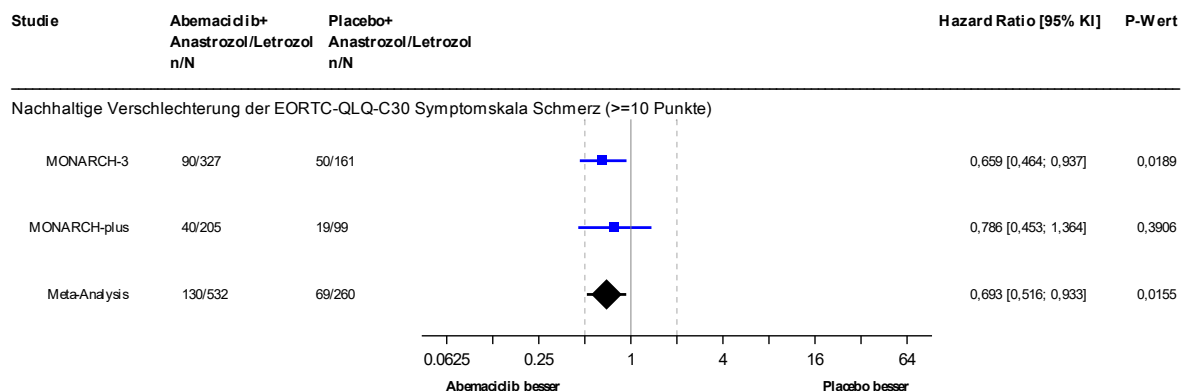


Heterogenität: Cochran Q-test=0,4058, P-Wert=0,5241, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-26: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,2793, P-Wert=0,5971, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-27: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,5971$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,693 [0,516; 0,933], $p=0,0155$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 stehen als Instrument zur Erhebung der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [48, 50, 51]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [52, 56-60]. 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 [12]. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, jeweils Symptomskalen; mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Gesundheitszustand

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MONARCH-3 | <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Resultate des folgenden Messinstruments betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS <p>Erhebungszeitpunkte: Die EQ-5D VAS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie am Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistische Modelle: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung war erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde (zusätzliche Analysen mit einer MID von 7 und 10 Punkten werden ergänzend dargestellt). • Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur nachhaltigen Verschlechterung betrachtet. Eine nachhaltige Verschlechterung war erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus (zusätzliche Analysen mit einer MID von 7 und 10 Punkten werden ergänzend dargestellt). <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz nachhaltiger Verschlechterung wurde das Datum der erstmaligen Abnahme um mindestens 15 Punkte (bzw. 7 oder 10 Punkte) gegenüber Baseline gewertet.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population: Auswertungen zur EQ-5D VAS erfolgten anhand der Safety-Population.</p> |
| MONARCH-plus | Endpunkt wurde nicht erhoben. |
| EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; VAS: Visuelle Analogskala | |

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS (Tabelle 4-48) lagen in der Behandlungsphase mit einer Ausnahme (im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zu Zyklus 73: 60,0%) stets über 77%. Während des Follow-up lag sie bei 69,5% im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und bei 70,7% im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Für die EQ-5D VAS gelten dieselben Kriterien wie für die Fragebögen beim Endpunkt Symptomatik, siehe 4.3.1.3.1.4. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Visite | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) |
|-----------------------|--|--|
| Baseline | 319/327 (97,6) | 156/161 (96,9) |
| Zyklus 1 ^a | 1/10 (10,0) | 0/2 (0,0) |
| Zyklus 3 | 288/294 (98,0) | 144/146 (98,6) |
| Zyklus 5 | 258/266 (97,0) | 123/126 (97,6) |
| Zyklus 7 | 239/248 (96,4) | 114/116 (98,3) |
| Zyklus 9 | 221/229 (96,5) | 103/107 (96,3) |

| Visite | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N (%) |
|---|---|---|
| Zyklus 11 | 208/217 (95,9) | 95/98 (96,9) |
| Zyklus 13 | 191/203 (94,1) | 83/87 (95,4) |
| Zyklus 15 | 176/185 (95,1) | 80/83 (96,4) |
| Zyklus 17 | 169/177 (95,5) | 70/73 (95,9) |
| Zyklus 19 | 158/165 (95,8) | 61/65 (93,8) |
| Zyklus 22 | 131/150 (87,3) | 45/58 (77,6) |
| Zyklus 25 | 131/138 (94,9) | 47/51 (92,2) |
| Zyklus 28 | 123/130 (94,6) | 40/44 (90,9) |
| Zyklus 31 | 105/115 (91,3) | 35/36 (97,2) |
| Zyklus 34 | 105/108 (97,2) | 25/30 (83,3) |
| Zyklus 37 | 91/96 (94,8) | 25/26 (96,2) |
| Zyklus 40 | 86/91 (94,5) | 20/22 (90,9) |
| Zyklus 43 | 85/88 (96,6) | 17/19 (89,5) |
| Zyklus 46 | 79/82 (96,3) | 18/19 (94,7) |
| Zyklus 49 | 75/78 (96,2) | 15/18 (83,3) |
| Zyklus 52 | 64/70 (91,4) | 16/17 (94,1) |
| Zyklus 55 | 60/65 (92,3) | 13/15 (86,7) |
| Zyklus 58 | 55/59 (93,2) | 13/14 (92,9) |
| Zyklus 61 | 53/59 (89,8) | 12/13 (92,3) |
| Zyklus 64 | 53/55 (96,4) | 10/12 (83,3) |
| Zyklus 67 | 46/51 (90,2) | 7/9 (77,8) |
| Zyklus 70 | 43/47 (91,5) | 5/6 (83,3) |
| Zyklus 73 | 38/43 (88,4) | 3/5 (60,0) |
| Zyklus 76 | 24/26 (92,3) | 4/4 (100,0) |
| Zyklus 79 | 11/12 (91,7) | 2/2 (100,0) |
| Zyklus 82 | 2/2 (100,0) | |
| Follow-up | 180/259 (69,5) | 104/147 (70,7) |
| <p>Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety-Population</p> <p>a: Einigen wenigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst während des 1. Zyklus, d. h. nach dem Behandlungsbeginn ausgehändigt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.</p> <p>EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | |

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 4-49: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Erstmalige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥7 Punkte) | | | | | |
| Safety | 179/327 (54,7) | 8,1 [6,48; 11,44] | 75/161 (46,6) | 14,5 [7,36; 26,04] | 1,19 [0,91; 1,56] 0,201 |
| Erstmalige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥10 Punkte) | | | | | |
| Safety | 176/327 (53,8) | 8,9 [6,90; 12,00] | 75/161 (46,6) | 14,5 [7,36; 26,04] | 1,15 [0,88; 1,51] 0,292 |
| Erstmalige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | | | | | |
| Safety | 142/327 (43,4) | 22,2 [12,99; 33,63] | 56/161 (34,8) | 30,4 [14,89; NE] | 1,17 [0,86; 1,59] 0,325 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala | | | | | |

Für die VAS des EQ-5D zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (HR [95%-KI]: 1,19 [0,91; 1,56], $p=0,201$), ≥ 10 Punkte (HR [95%-KI]: 1,15 [0,88; 1,51], $p=0,292$), sowie ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]: 1,17 [0,86; 1,59], $p=0,325$).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥7 Punkte) | | | | | |
| Safety | 103/327 (31,5) | 61,8 [46,95; NE] | 57/161 (35,4) | 32,1 [24,89; 64,87] | 0,69 [0,50; 0,96] 0,028 |
| Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥10 Punkte) | | | | | |
| Safety | 102/327 (31,2) | 61,8 [47,28; NE] | 57/161 (35,4) | 32,1 [24,89; 64,87] | 0,68 [0,49; 0,95] 0,023 |
| Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | | | | | |
| Safety | 74/327 (22,6) | NE [69,50; NE] | 36/161 (22,4) | 67,2 [34,88; NE] | 0,79 [0,53; 1,18] 0,251 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala | | | | | |

Für die VAS des EQ-5D zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (HR [95%-KI]: 0,69 [0,50; 0,96], $p=0,028$) und ≥ 10 Punkte (HR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,95], $p=0,023$). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]: 0,79 [0,53; 1,18], $p=0,251$).

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-3 anhand der Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels EQ-5D VAS, erfasst.

Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde dieser Fragebogen bereits in Studien verwendet und validiert [56, 59, 71, 72].

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|---|
| MONARCH-3 | <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: Beide Fragebögen wurden an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und dann an Tag 1 jedes zweiten Zyklus beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 19, sowie an Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 19 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) und • nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <p>betrachtet. Eine nachhaltige Verschlechterung gilt als erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens zehn Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus gemessen wurde.</p> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz nachhaltiger Verschlechterung wurde das Datum der erstmaligen Abnahme um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet.</p> <p>In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. 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> |
| MONARCH-plus | <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende Skalen aus einem patientenberichteten Fragebogen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. <p>Erhebungszeitpunkte: Der Fragebogen wurde zweimal zur Baseline (Tag -14 bis Tag -1, und am ersten Tag des Zyklus 1), am ersten Tag des Zyklus 2 und dann an Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie an Tag 1 jedes dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Die Operationalisierung bzgl. des EORTC-QLQ-C30 erfolgte analog zur Studie MONARCH-3.</p> <p>Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population der Kohorte A.</p> |
| <p>Bzgl.: Bezüglich; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</p> | |

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

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

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

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

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

MONARCH-3

Tabelle 4-53: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | |
| Safety | 194/327 (59,3) | 7,6 [6,48; 11,01] | 74/161 (46,0) | 14,9 [7,89; 31,73] | 1,32 [1,01; 1,73] 0,038 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Körperliche Funktion | | | | | |
| Safety | 170/327 (52,0) | 11,4 [9,27; 20,91] | 71/161 (44,1) | 19,4 [12,03; 43,30] | 1,23 [0,93; 1,62] 0,140 |
| Rollenfunktion | | | | | |
| Safety | 202/327 (61,8) | 5,6 [4,01; 8,38] | 82/161 (50,9) | 11,1 [7,43; 16,01] | 1,26 [0,98; 1,64] 0,072 |
| Emotionale Funktion | | | | | |
| Safety | 137/327 (41,9) | 24,8 [14,40; 42,61] | 64/161 (39,8) | 16,9 [11,08; NE] | 0,97 [0,72; 1,30] 0,840 |
| Kognitive Funktion | | | | | |
| Safety | 204/327 (62,4) | 7,4 [5,59; 10,72] | 92/161 (57,1) | 5,6 [3,72; 9,17] | 0,93 [0,72; 1,19] 0,612 |
| Soziale Funktion | | | | | |
| Safety | 184/327 (56,3) | 10,4 [5,79; 13,84] | 76/161 (47,2) | 12,7 [8,28; 27,58] | 1,18 [0,90; 1,55] 0,220 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,32 [1,01; 1,73], p=0,038).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | |
| Safety | 110/327 (33,6) | 60,8 [42,38; 68,45] | 47/161 (29,2) | 37,4 [28,96; NE] | 0,88 [0,62; 1,24] 0,466 |
| Körperliche Funktion | | | | | |
| Safety | 102/327 (31,2) | 60,8 [49,55; 72,99] | 51/161 (31,7) | 50,7 [30,44; NE] | 0,80 [0,57; 1,13] 0,200 |
| Rollenfunktion | | | | | |
| Safety | 135/327 (41,3) | 40,5 [30,18; 57,21] | 54/161 (33,5) | 37,4 [24,82; 67,23] | 0,97 [0,71; 1,34] 0,874 |
| Emotionale Funktion | | | | | |
| Safety | 76/327 (23,2) | 73,5 [64,31; NE] | 39/161 (24,2) | 61,9 [37,38; NE] | 0,72 [0,48; 1,06] 0,096 |
| Kognitive Funktion | | | | | |
| Safety | 116/327 (35,5) | 57,0 [38,83; 67,79] | 64/161 (39,8) | 31,1 [21,14; 46,39] | 0,67 [0,49; 0,92] 0,011 |
| Soziale Funktion | | | | | |
| Safety | 103/327 (31,5) | 64,2 [39,58; NE] | 44/161 (27,3) | 58,7 [30,35; 68,65] | 0,91 [0,64; 1,30] 0,607 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der Skala Kognitive Funktion ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,92], p=0,011).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Körperbild | | | | | |
| Safety | 158/327 (48,3) | 9,2 [7,36; 12,95] | 57/161 (35,4) | 60,8 [16,31; NE] | 1,48 [1,09; 2,01] 0,010 |
| Zukunftsperspektive | | | | | |
| Safety | 108/327 (33,0) | NE [47,87; NE] | 52/161 (32,3) | NE [31,10; NE] | 0,92 [0,66; 1,28] 0,672 |
| Sexuelle Aktivität | | | | | |
| Safety | 74/327 (22,6) | NE [NE; NE] | 22/161 (13,7) | NE [NE; NE] | 1,52 [0,94; 2,45] 0,081 |
| Freude an Sex | | | | | |
| Safety | 27/327 (8,3) | 9,6 [4,87; NE] | 11/161 (6,8) | 5,6 [3,72; NE] | 0,69 [0,34; 1,39] 0,293 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; | | | | | |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für die Skala Körperbild des EORTC-QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 1,48 [1,09; 2,01], p=0,010).

Für alle weiteren Skalen des EORTC-QLQ-BR23 (Zukunftsperspektive, sexuelle Aktivität, Freude an Sex) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Körperbild | | | | | |
| Safety | 94/327 (28,7) | 64,3 [48,43; 73,02] | 30/161 (18,6) | 69,4 [39,62; NE] | 1,23 [0,81; 1,86] 0,325 |
| Zukunftsperspektive | | | | | |
| Safety | 68/327 (20,8) | 73,0 [67,20; NE] | 33/161 (20,5) | 69,4 [47,11; NE] | 0,81 [0,53; 1,23] 0,323 |
| Sexuelle Aktivität | | | | | |
| Safety | 57/327 (17,4) | NE [NE; NE] | 16/161 (9,9) | NE [NE; NE] | 1,34 [0,77; 2,35] 0,295 |
| Freude an Sex | | | | | |
| Safety | 16/327 (4,9) | 47,6 [21,44; NE] | 6/161 (3,7) | 15,7 [5,56; NE] | 0,66 [0,26; 1,71] 0,394 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; | | | | | |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In keiner der Skalen des EORTC-QLQ-BR23 zeigte sich für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

MONARCH-plusTabelle 4-57: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | |
| Safety | 117/205 (57,1) | 8,5 [3,75; 16,70] | 51/99 (51,5) | 9,9 [5,75; 17,33] | 1,04 [0,75; 1,45] 0,804 |
| Körperliche Funktion | | | | | |
| Safety | 108/205 (52,7) | 10,3 [5,59; 23,77] | 45/99 (45,5) | 11,6 [5,59; NE] | 1,12 [0,79; 1,58] 0,533 |
| Rollenfunktion | | | | | |
| Safety | 105/205 (51,2) | 11,5 [3,85; 23,57] | 44/99 (44,4) | 11,8 [5,49; NE] | 1,13 [0,80; 1,61] 0,493 |
| Emotionale Funktion | | | | | |
| Safety | 86/205 (42,0) | 28,0 [14,10; NE] | 43/99 (43,4) | 20,3 [6,58; NE] | 0,80 [0,56; 1,16] 0,260 |
| Kognitive Funktion | | | | | |
| Safety | 125/205 (61,0) | 3,7 [2,96; 6,51] | 51/99 (51,5) | 6,4 [3,25; 17,49] | 1,19 [0,86; 1,65] 0,298 |
| Soziale Funktion | | | | | |
| Safety | 116/205 (56,6) | 5,7 [3,72; 10,32] | 46/99 (46,5) | 11,8 [3,95; NE] | 1,24 [0,88; 1,74] 0,222 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für keine der im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | | Mediane Ereigniszeit ^a |
| Globaler Gesundheitsstatus | | | | | |
| Safety | 58/205 (28,3) | 34,3 [30,41; NE] | 32/99 (32,3) | 25,8 [21,30; NE] | 0,69 [0,45; 1,07] 0,091 |
| Körperliche Funktion | | | | | |
| Safety | 54/205 (26,3) | 33,7 [29,72; NE] | 22/99 (22,2) | 34,5 [28,60; NE] | 0,98 [0,60; 1,62] 0,940 |
| Rollenfunktion | | | | | |
| Safety | 57/205 (27,8) | NE [31,10; NE] | 25/99 (25,3) | 34,5 [23,41; NE] | 0,95 [0,59; 1,52] 0,820 |
| Emotionale Funktion | | | | | |
| Safety | 39/205 (19,0) | 36,4 [33,04; NE] | 19/99 (19,2) | 34,5 [29,03; NE] | 0,73 [0,42; 1,28] 0,268 |
| Kognitive Funktion | | | | | |
| Safety | 61/205 (29,8) | 30,5 [29,42; NE] | 30/99 (30,3) | 32,2 [20,52; NE] | 0,80 [0,52; 1,24] 0,314 |
| Soziale Funktion | | | | | |
| Safety | 64/205 (31,2) | 33,0 [29,49; NE] | 28/99 (28,3) | NE [23,47; NE] | 0,89 [0,57; 1,38] 0,593 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

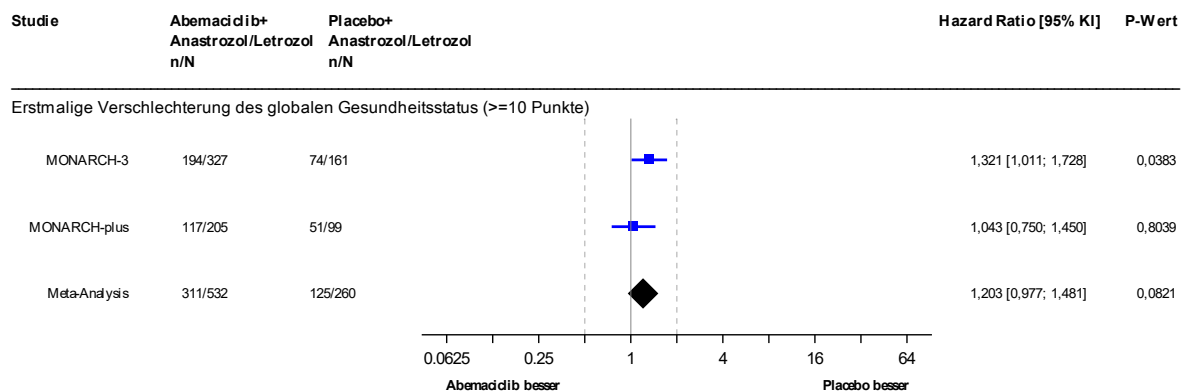
Für keine der im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben, daher kann hierfür keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Meta-Analyse des EORTC-QLQ-C30 dargestellt, dieser Fragebogen wurde in beiden Studien erhoben.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus



Heterogenität: Cochran Q-test=1,1915, P-Wert=0,2750, I2 Index=16,1%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-28: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

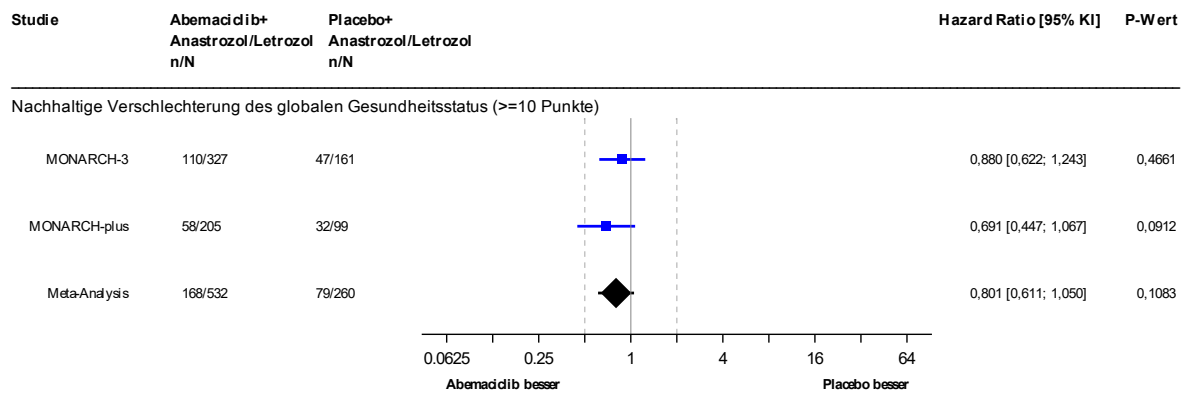
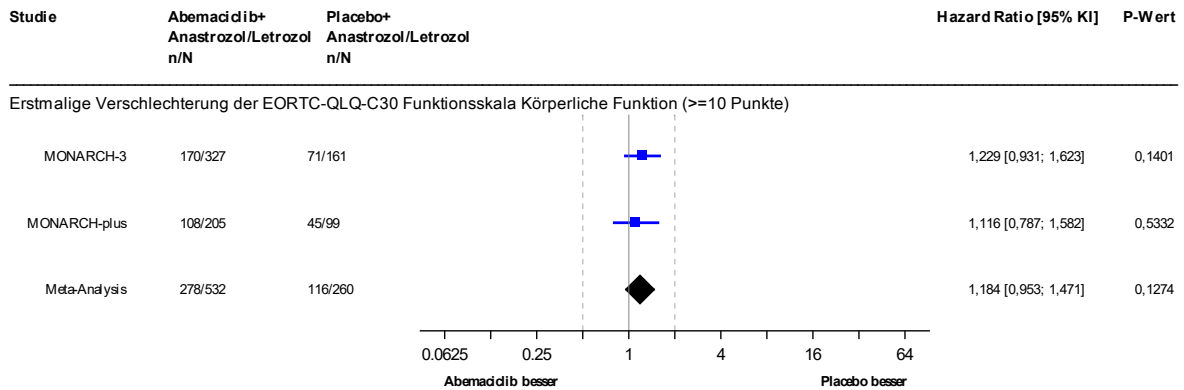


Abbildung 4-29: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

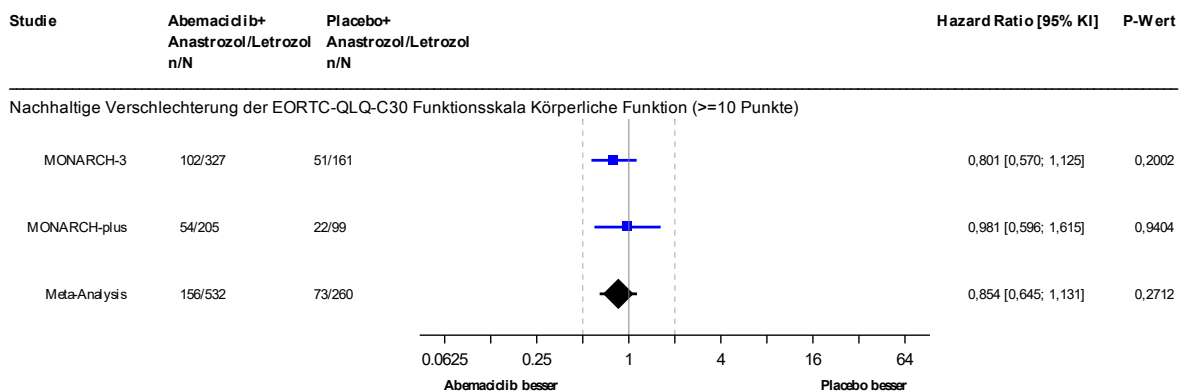
Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion



Heterogenität: Cochran Q-test=0,1812, P-Wert=0,6704, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-30: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

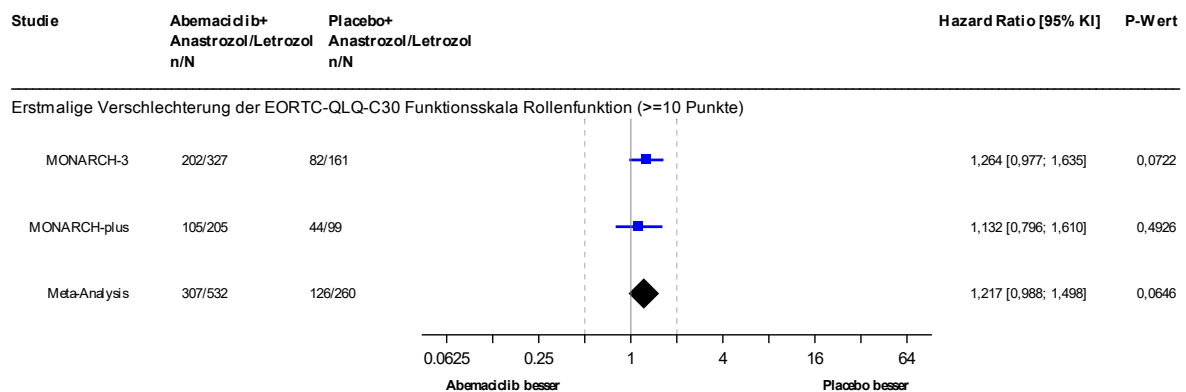


Heterogenität: Cochran Q-test=0,4344, P-Wert=0,5098, I2 Index=0%
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-31: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion



Heterogenität: Cochran Q-test=0,2454, P-Wert=0,6204, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-32: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

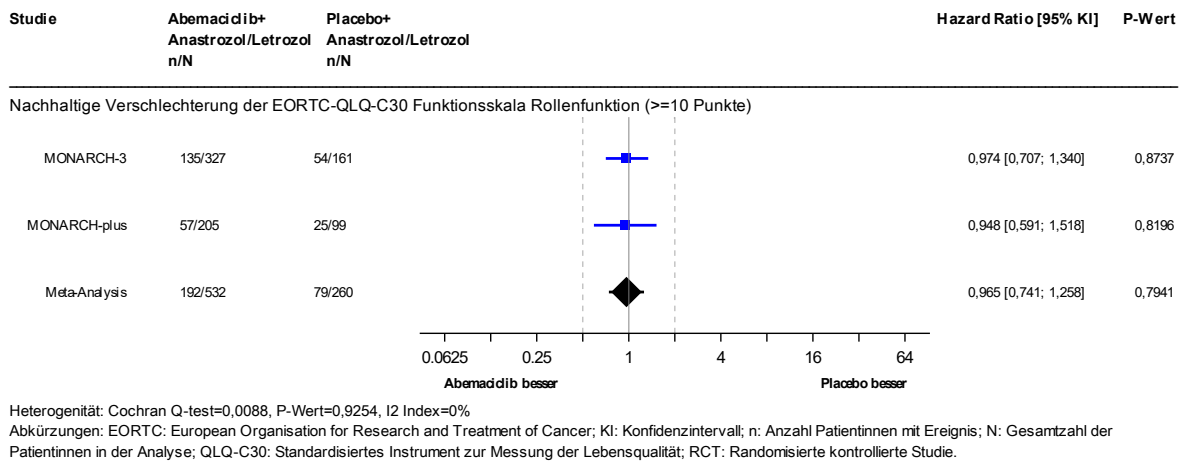


Abbildung 4-33: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population.

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion

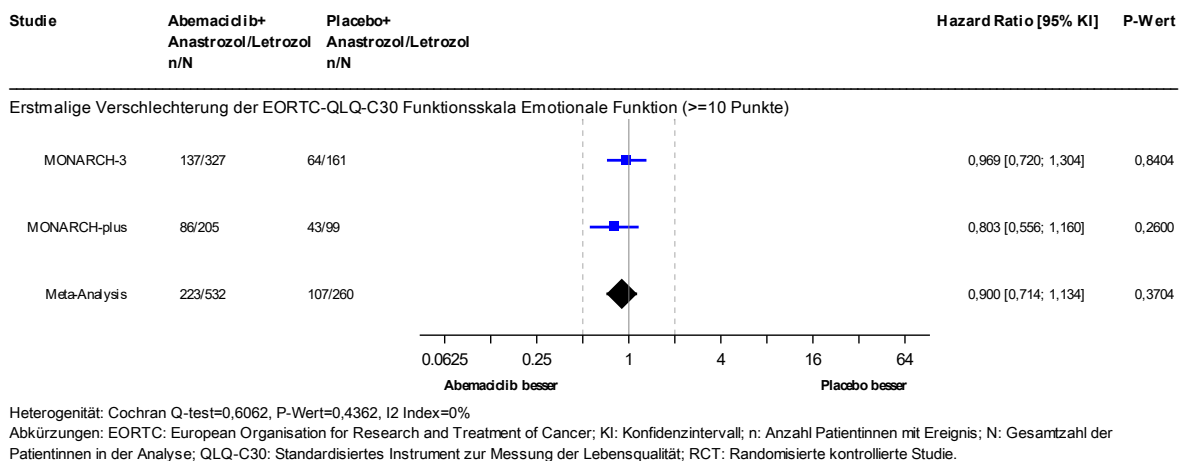
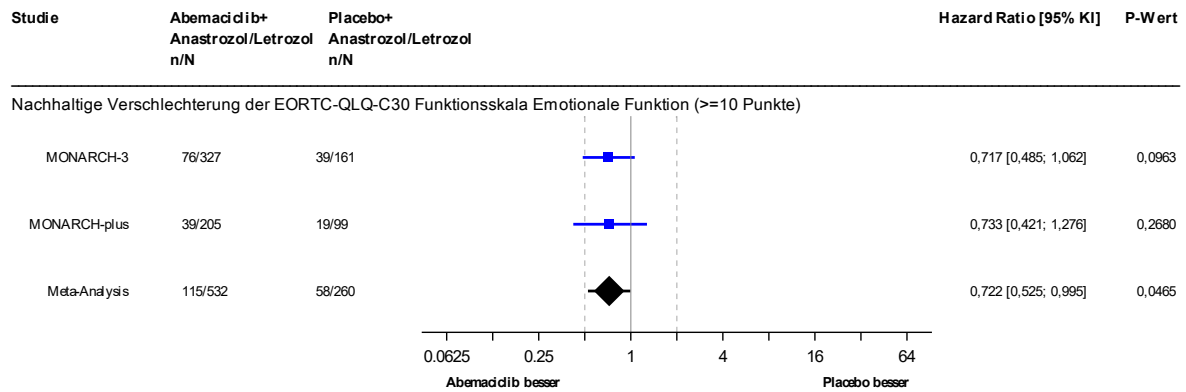


Abbildung 4-34: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0037, P-Wert=0,9518, I² Index=0%

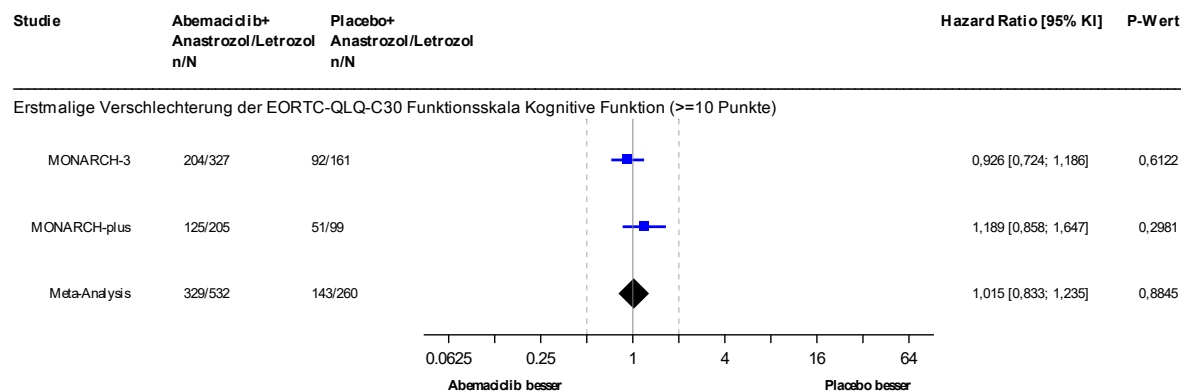
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-35: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,9518$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,722 [0,525; 0,995], $p=0,0465$).

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion

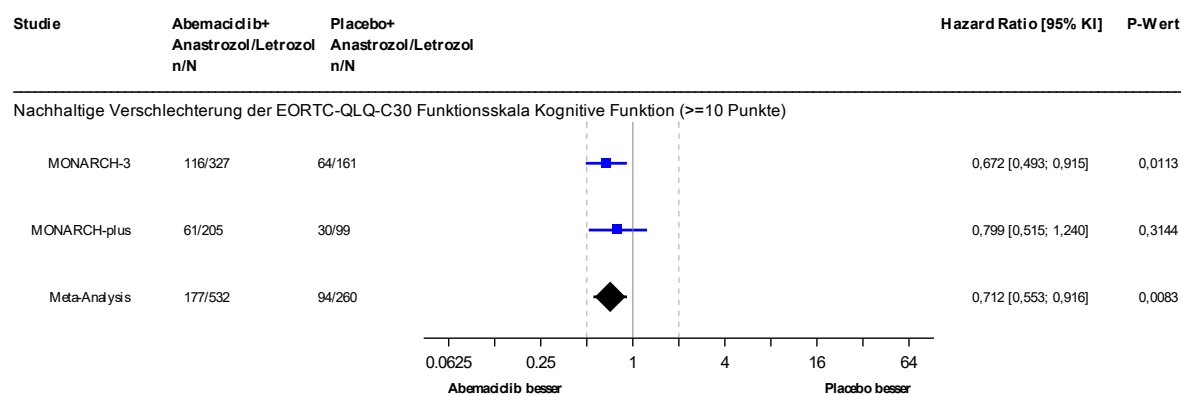


Heterogenität: Cochran Q-test=1,4307, P-Wert=0,2317, I2 Index=30,1%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-36: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Funktionsskala Kognitive Funktion, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,4035, P-Wert=0,5253, I2 Index=0%

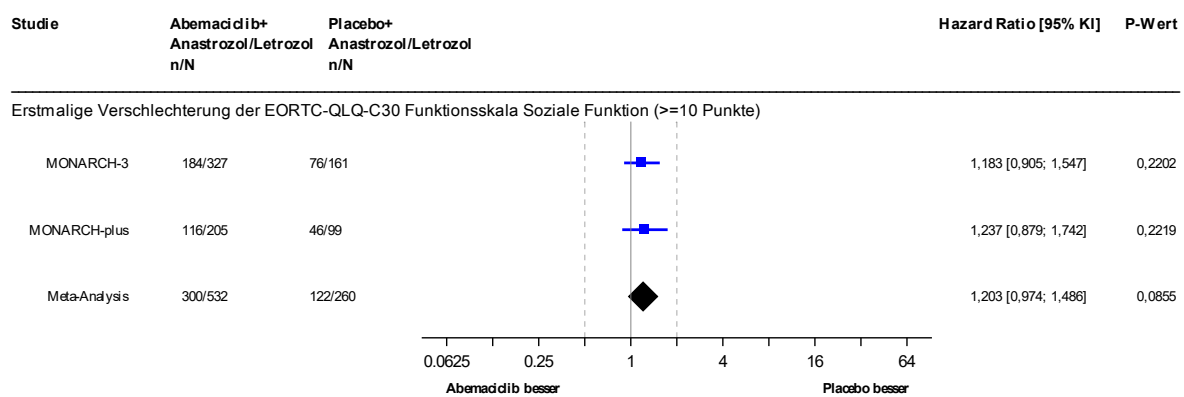
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-37: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten beim Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) die gleiche Effektrichtung mit hinreichend naher Effektlage des HR. Es zeigte sich keine Heterogenität ($p=0,5253$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,712 [0,553; 0,916], $p=0,0083$).

Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0412, P-Wert=0,8392, I2 Index=0%

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-38: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

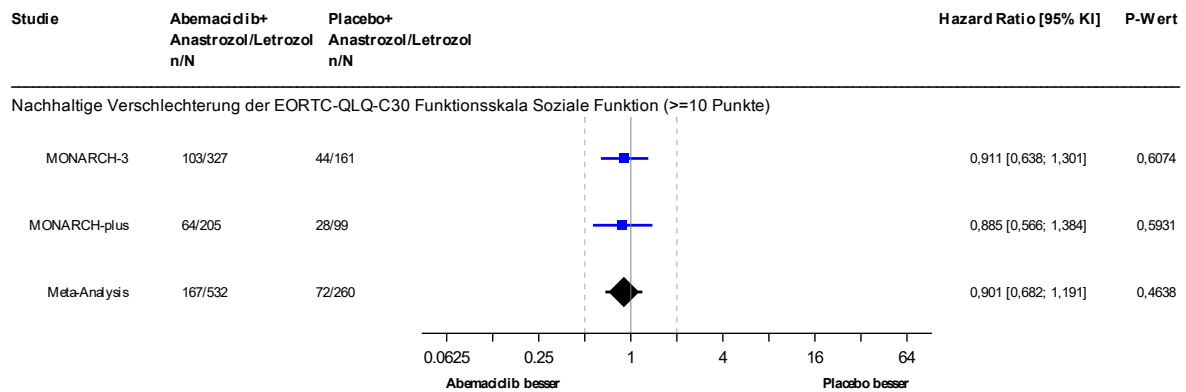


Abbildung 4-39: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus - Safety Population

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion, Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte), war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studien 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 [48, 50, 51]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [52, 56-60]. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|---|
| MONARCH-3 | <p>Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.1, klassifiziert in PT, SOC und Lowest Level Term [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 und bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlechterten.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads^a • Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)^a • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (Gesamtraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (Gesamtraten) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3), nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenie ○ Infektionen ○ Diarrhoe ○ Kreatinin im Blut erhöht ○ Alanin-Aminotransferase erhöht ○ Aspartat-Aminotransferase erhöht ○ Alkalische Phosphatase erhöht ○ Bilirubin im Blut erhöht ○ Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis ○ Venöse Thromboembolie ○ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) <p>Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 wird lediglich eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei ≥10% der Patientinnen oder mindestens 10 Patientinnen und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei ≥5% der Patientinnen oder mindestens 10 Patientinnen und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen oder mindestens 10 Patientinnen und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einer Patientin in mindestens einem Behandlungsarm) • Unerwünschte Ereignisse, die zum kompletten Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einer Patientin in mindestens einem Behandlungsarm). <p>Statistisches Modell</p> <p>Mit der Ausnahme von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, welche rein deskriptiv analysiert wurden, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Auftreten des Ereignisses der jeweiligen oben genannten Kategorie betrachtet.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population:</p> <p>Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population.</p> |
| MONARCH-plus | <p>Analog zur Studie MONARCH-3</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Die Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen und die Ereigniszeitanalysen erfolgten analog zur Studie MONARCH-3.</p> <p>Population:</p> <p>Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population der Kohorte A.</p> |
| <p>a: Dargestellt gemäß den Vorgaben der Modulvorlage; enthält auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz. 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 Terms nach MedDRA ; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> | |

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MONARCH-3 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| MONARCH-plus | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Safety Population alle Patientinnen enthielt, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten hatten. Die jeweilige Safety Population unterschied sich im Fall der Studie MONARCH-3 nur um fünf nicht behandelte Patientinnen und eine Patientin, die nicht die gemäß Randomisierung zugeordnete Therapie erhielt, bzw. im Fall der Studie MONARCH-plus um zwei nicht behandelte Patientinnen von der entsprechenden ITT-Population.

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

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

MONARCH-3

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) | | | | | |
| Safety | 323/327 (98,8) | 0,2 [0,13; 0,20] | 152/161 (94,4) | 0,9 [0,53; 0,95] | 2,41 [1,96; 2,97] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | | | | | |
| Safety | 122/327 (37,3) | 50,3 [38,40; 65,85] | 29/161 (18,0) | NE [NE; NE] | 1,95 [1,30; 2,93] 0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3 | | | | | |
| Safety | 224/327 (68,5) | 7,9 [4,83; 11,05] | 46/161 (28,6) | NE [32,45; NE] | 3,13 [2,28; 4,30] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3 | | | | | |
| Safety | 321/327 (98,2) | 0,2 [0,13; 0,20] | 148/161 (91,9) | 0,9 [0,53; 0,95] | 2,42 [1,96; 2,99] <0,001 |
| Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | |
| Safety | 98/327 (30,0) | NE [63,02; NE] | 7/161 (4,3) | NE [NE; NE] | 6,06 [2,81; 13,06] <0,001 |
| Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | |
| Safety | 63/327 (19,3) | NE [NE; NE] | 5/161 (3,1) | NE [NE; NE] | 5,25 [2,11; 13,06] <0,001 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Wie in onkologischen Studien üblich traten bei nahezu allen Patientinnen unerwünschte Ereignisse auf. Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 2,41 [1,96; 2,97], $p < 0,001$). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (98,8% Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vs. 94,4% Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm).

Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,95 [1,30; 2,93], $p = 0,001$), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 3,13 [2,28; 4,30], $p < 0,001$), als auch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) (HR [95%-KI]: 2,42 [1,96; 2,99], $p < 0,001$), ergab sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos.

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines kompletten Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 5,25 [2,11; 13,06], $p < 0,001$) sowie eines Behandlungsabbruches mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 6,06 [2,81; 13,06], $p < 0,001$).

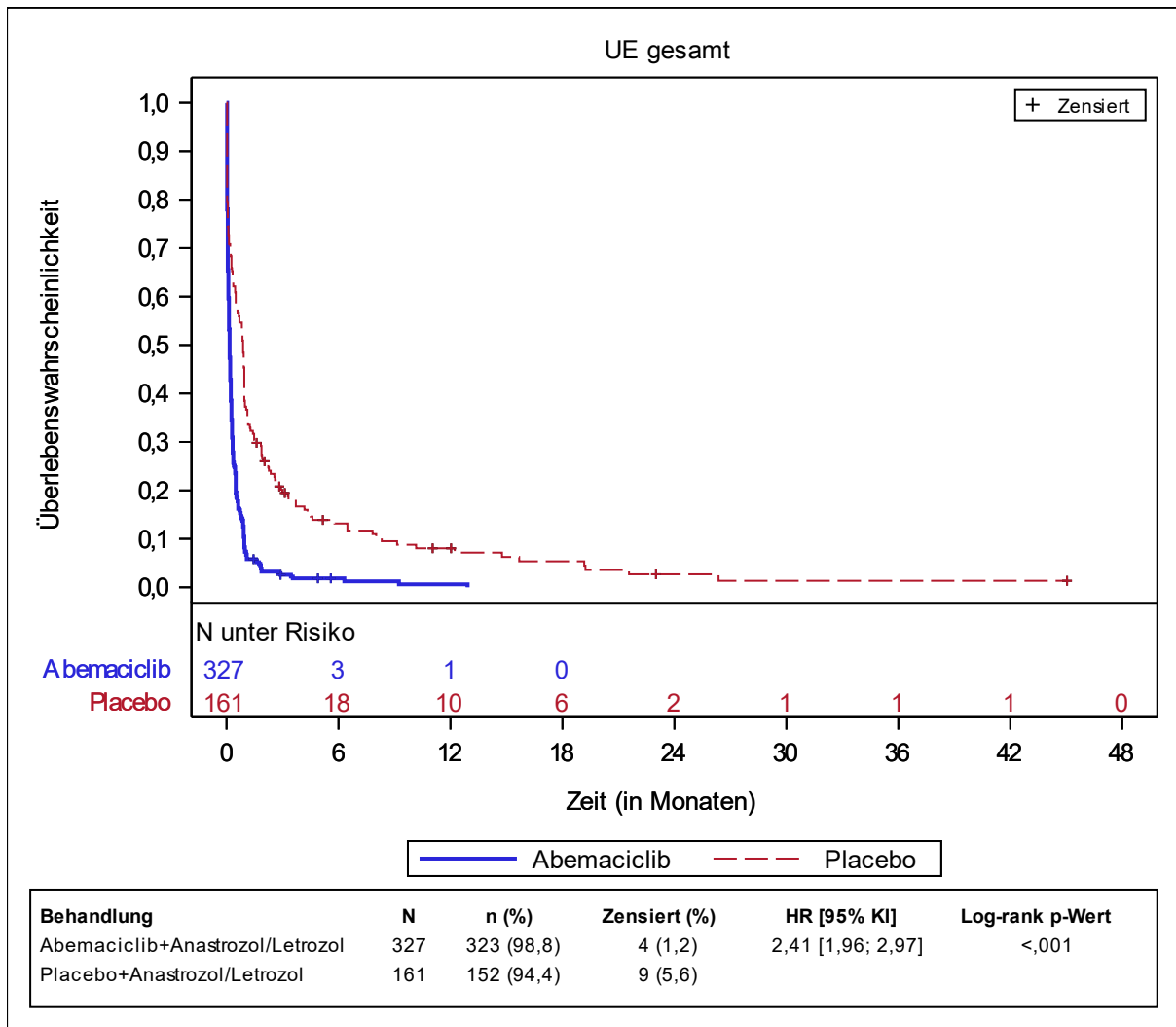


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) – MONARCH-3

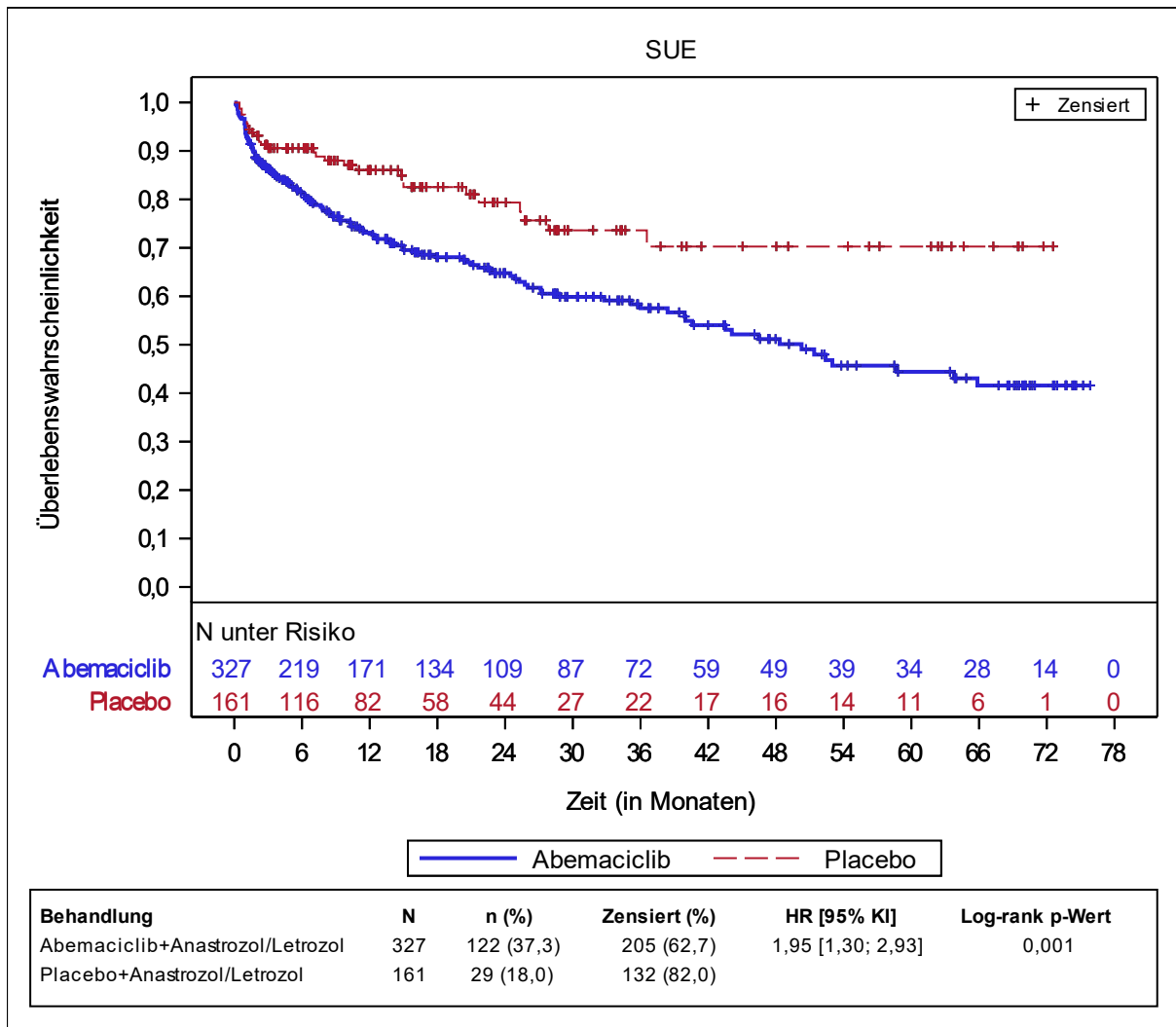


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – MONARCH-3

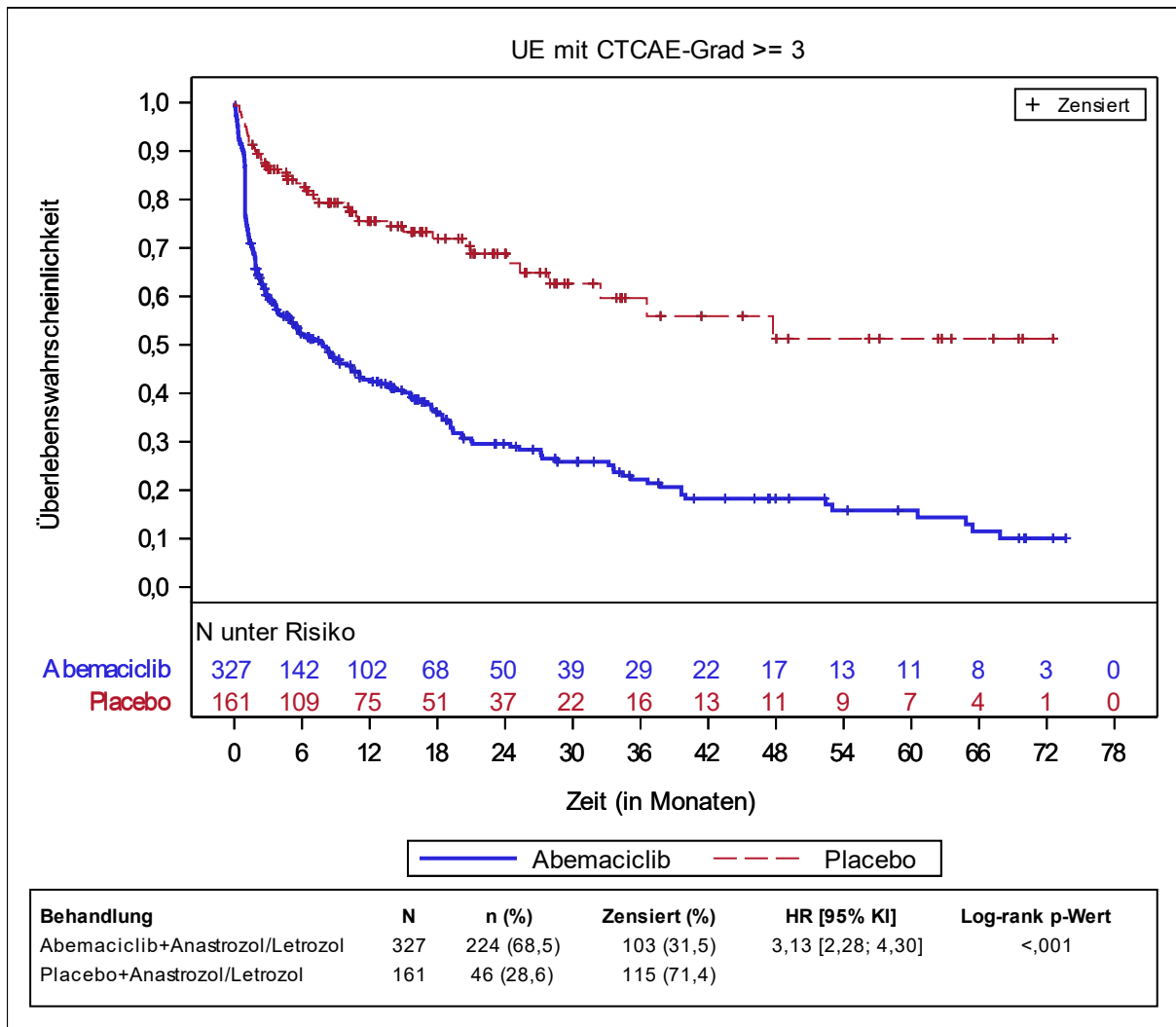


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) – MONARCH-3

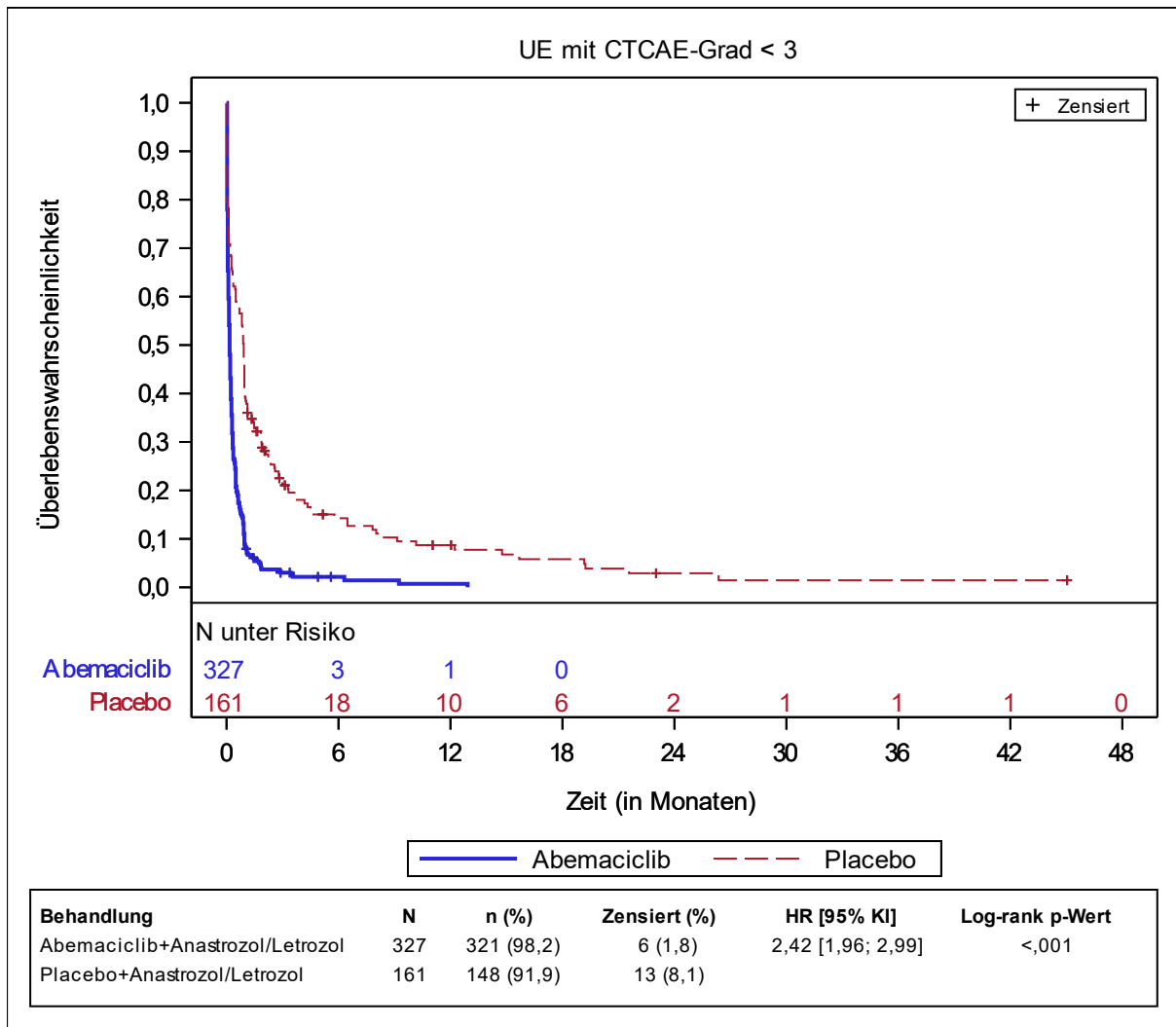


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3) – MONARCH-3

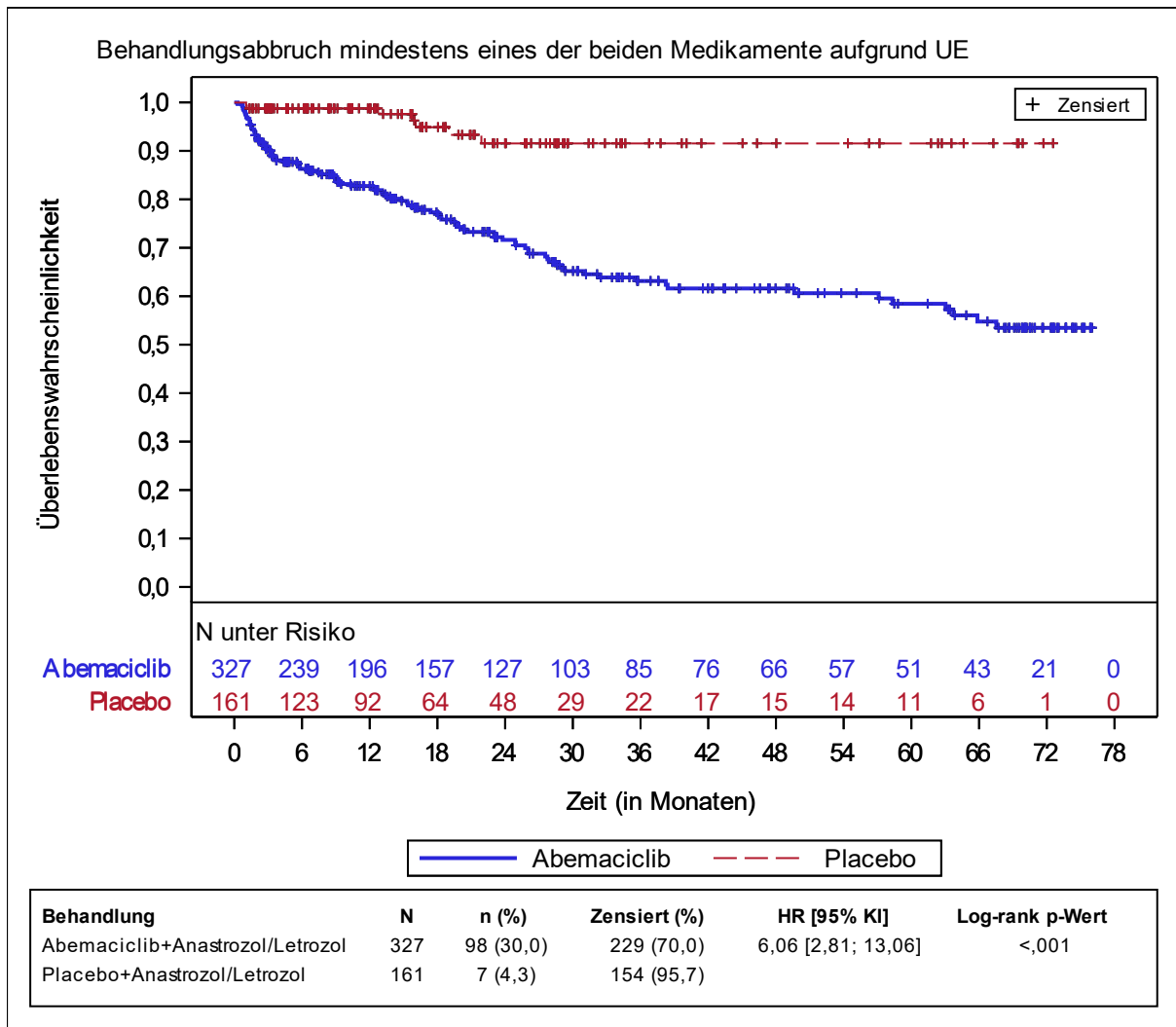


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-3

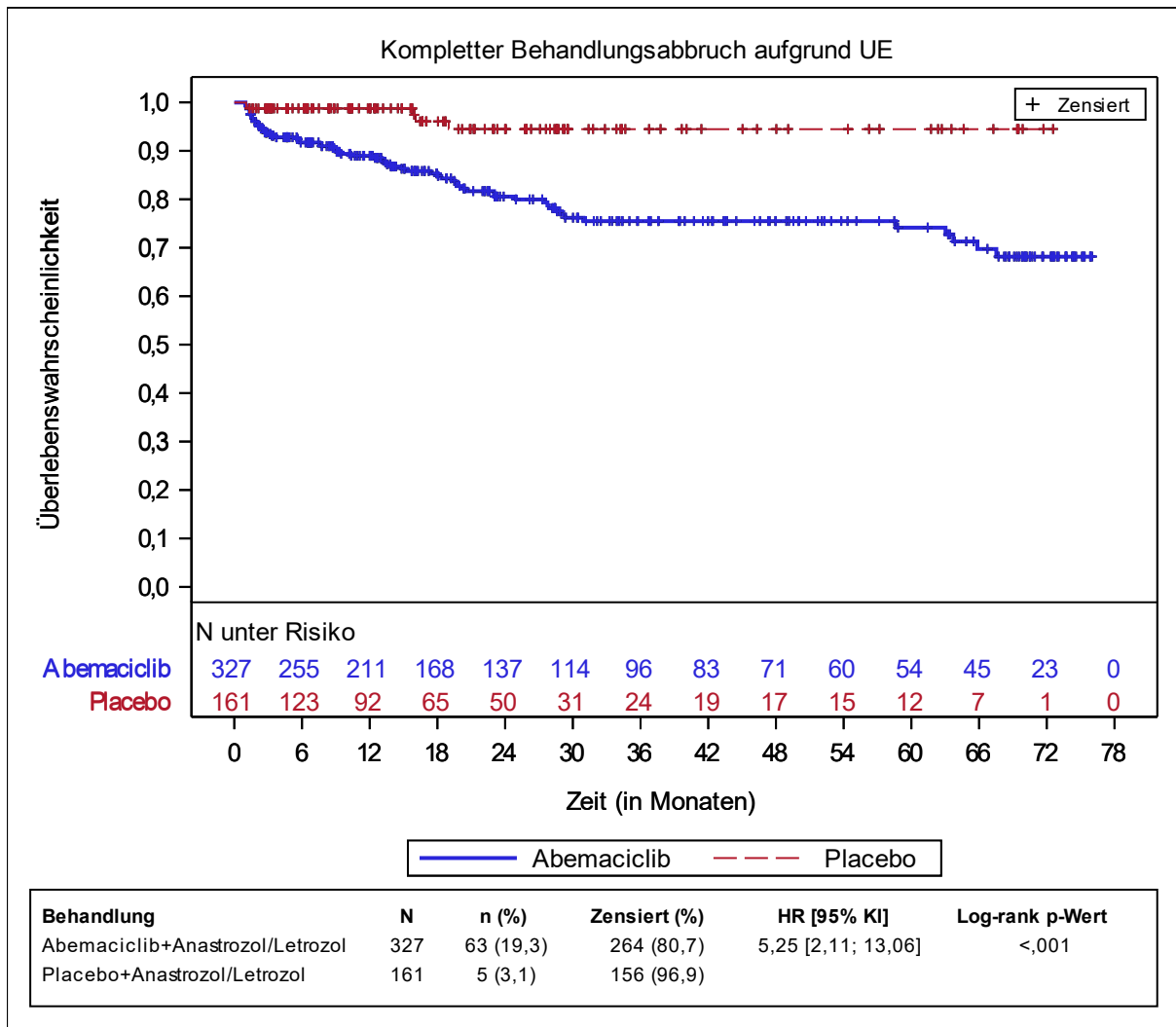


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-3

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie | | | | | |
| Safety | 153/327 (46,8) | 25,1 [16,60; 49,25] | 3/161 (1,9) | NE [NE; NE] | 31,68 [10,11; 99,29] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 89/327 (27,2) | NE [60,56; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 22,86 [5,63; 92,84] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 123/327 (37,6) | NE [33,53; NE] | 3/161 (1,9) | NE [NE; NE] | 23,92 [7,61; 75,20] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 4/327 (1,2) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,218 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für Neutropenien war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 31,68 [10,11; 99,29], p<0,001) und schwere unerwünschte Ereignisse

(CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 22,86 [5,63; 92,84], $p < 0,001$) auf. Dies galt ebenso für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 ; HR [95%-KI]: 23,92 [7,61; 75,20], $p < 0,001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 171/327 (52,3) | 17,0 [12,89; 24,43] | 63/161 (39,1) | 26,8 [19,10; 40,34] | 1,36 [1,02; 1,82] 0,036 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 33/327 (10,1) | NE [NE; NE] | 7/161 (4,3) | NE [NE; NE] | 1,91 [0,84; 4,33] 0,114 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 160/327 (48,9) | 20,8 [15,62; 25,64] | 60/161 (37,3) | 29,6 [19,10; 41,59] | 1,34 [0,99; 1,80] 0,053 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 34/327 (10,4) | NE [NE; NE] | 7/161 (4,3) | NE [NE; NE] | 1,95 [0,86; 4,41] 0,102 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class | | | | | |

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

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 1,36 [1,02; 1,82], p=0,036) auf.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3), nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad < 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 272/327 (83,2) | 0,3 [0,26; 0,43] | 54/161 (33,5) | NE [32,58; NE] | 5,20 [3,86; 7,00] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 32/327 (9,8) | NE [NE; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 7,85 [1,88; 32,78] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 268/327 (82,0) | 0,4 [0,30; 0,46] | 54/161 (33,5) | NE [32,58; NE] | 4,98 [3,70; 6,71] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 5/327 (1,5) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,129 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: /Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

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

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 5,20 [3,86; 7,00], $p < 0,001$) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 7,85 [1,88; 32,78], $p < 0,001$) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 ; HR [95%-KI]: 4,98 [3,70; 6,71], $p < 0,001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 80/327 (24,5) | NE [NE; NE] | 7/161 (4,3) | NE [NE; NE] | 5,75 [2,65; 12,46] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 7/327 (2,1) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,066 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 75/327 (22,9) | NE [NE; NE] | 7/161 (4,3) | NE [NE; NE] | 5,34 [2,46; 11,60] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 3/327 (0,9) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,225 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Kreatinin im Blut erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 5,75 [2,65; 12,46], $p < 0,001$) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 ; HR [95%-KI]: 5,34 [2,46; 11,60], $p < 0,001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es hat sich bereits in klinischen Studien gezeigt, dass die Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib stiegen und während der Therapie zwar erhöht, aber stabil blieben. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher [1]. Ein erhöhter Kreatiningehalt im Blut ist daher für die Patientinnen nicht direkt relevant. Erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ist eine Patientenrelevanz gegeben, somit ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 68/327 (20,8) | NE [NE; NE] | 13/161 (8,1) | NE [NE; NE] | 2,40 [1,33; 4,36] 0,003 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 25/327 (7,6) | NE [NE; NE] | 3/161 (1,9) | NE [NE; NE] | 3,73 [1,12; 12,38] 0,021 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 66/327 (20,2) | NE [NE; NE] | 11/161 (6,8) | NE [NE; NE] | 2,77 [1,46; 5,26] 0,001 |

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | Mediane Ereigniszeit ^a | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Mediane Ereigniszeit ^a | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | | n/N (%) | | |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 1/327 (0,3) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,484 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Alanin-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 2,40 [1,33; 4,36], p=0,003) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 3,73 [1,12; 12,38], p=0,021) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 ; HR [95%-KI]: 2,77 [1,46; 5,26], p=0,001).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase ist für die Patientinnen per se nicht direkt relevant. Erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ist eine Patientenrelevanz gegeben. Bei Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase vom CTCAE-Grad 3 oder 4 wird gemäß Fachinformation eine Dosisanpassung empfohlen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 65/327 (19,9) | NE [NE; NE] | 12/161 (7,5) | NE [NE; NE] | 2,48 [1,34; 4,61] 0,003 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 15/327 (4,6) | NE [NE; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 3,28 [0,75; 14,40] 0,095 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 63/327 (19,3) | NE [NE; NE] | 10/161 (6,2) | NE [NE; NE] | 2,91 [1,49; 5,67] 0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 1/327 (0,3) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,484 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 2,48 [1,34; 4,61], p=0,003) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 2,91 [1,49; 5,67], p=0,001).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit eine Patientenrelevanz gegeben ist, ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alkalische Phosphatase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 21/327 (6,4) | NE [NE; NE] | 6/161 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,59; 3,65] 0,407 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 2/327 (0,6) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 0,94 [0,09; 10,39] 0,961 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 21/327 (6,4) | NE [NE; NE] | 5/161 (3,1) | NE [NE; NE] | 1,77 [0,67; 4,72] 0,246 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 0/327 (0,0) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | NE |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei den unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad < 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 7/327 (2,1) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 3,06 [0,38; 24,90] 0,272 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 3/327 (0,9) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,269 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 5/327 (1,5) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 2,16 [0,25; 18,56] 0,472 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 1/327 (0,3) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,484 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Bei den unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥3) bzw. nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad <3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 23/327 (7,0) | NE [NE; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 4,55 [1,07; 19,37] 0,025 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 4/327 (1,2) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,228 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 21/327 (6,4) | NE [NE; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 4,20 [0,98; 18,00] 0,035 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 7/327 (2,1) | NE [NE; NE] | 0/161 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,109 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: PT Pneumonitis, Pulmonary fibrosis. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

(HR [95%-KI]: 4,55 [1,07; 19,37], p=0,025) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 4,20 [0,98; 18,00], p=0,035).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 25/327 (7,6) | NE [NE; NE] | 2/161 (1,2) | NE [NE; NE] | 5,47 [1,29; 23,16] 0,009 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 13/327 (4,0) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 5,83 [0,76; 44,67] 0,054 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 13/327 (4,0) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 5,56 [0,73; 42,65] 0,063 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 13/327 (4,0) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 5,63 [0,73; 43,16] 0,061 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Venöse Thromboembolie: PT Embolism, Pelvic venous thrombosis. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

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

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 5,47 [1,29; 23,16], p=0,009) auf.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad < 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 102/327 (31,2) | 67,6 [60,10; NE] | 21/161 (13,0) | NE [60,99; NE] | 2,29 [1,43; 3,67] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 39/327 (11,9) | NE [NE; NE] | 6/161 (3,7) | NE [NE; NE] | 2,85 [1,20; 6,74] 0,013 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 100/327 (30,6) | 67,6 [60,10; NE] | 20/161 (12,4) | NE [NE; NE] | 2,35 [1,45; 3,80] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 2/327 (0,6) | NE [NE; NE] | 1/161 (0,6) | NE [NE; NE] | 0,88 [0,08; 9,82] 0,921 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zu der SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber zählt, war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 2,29 [1,43; 3,67], $p < 0,001$) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 2,85 [1,20; 6,74], $p = 0,013$) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 , HR [95%-KI]: 2,35 [1,45; 3,80], $p < 0,001$).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Tabellen der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

In der Safety-Population traten bei häufigen unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die SOC Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes und für den PT Hitzewallung (aus der SOC Gefäßerkrankungen) auf. Die Analysen der häufigen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades zeigten zudem für einige SOC bzw. PT signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarms mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, jedoch waren in der Betrachtung der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu sehen. Lediglich in drei SOC (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gefäßerkrankungen, sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und einem PT aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Pneumonie) zeigte sich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Gefäßerkrankungen sowie Erkrankungen des Nervensystems und für einige zu den SOC dazugehörige PT sowie für den PT Pneumonie.

Das in der Studie MONARCH-3 beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ist bekannt, in der Fachinformation beschrieben und in früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar.

MONARCH-plus**Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) | | | | | |
| Safety | 204/205 (99,5) | 0,2 [0,13; 0,20] | 89/99 (89,9) | 0,8 [0,39; 1,05] | 3,04 [2,29; 4,03] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis | | | | | |
| Safety | 56/205 (27,3) | NE [NE; NE] | 11/99 (11,1) | NE [NE; NE] | 2,17 [1,13; 4,14] 0,016 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3 | | | | | |
| Safety | 141/205 (68,8) | 7,4 [4,77; 11,08] | 29/99 (29,3) | NE [22,68; NE] | 2,96 [1,99; 4,42] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3 | | | | | |
| Safety | 203/205 (99,0) | 0,2 [0,13; 0,23] | 87/99 (87,9) | 0,9 [0,43; 1,12] | 2,86 [2,17; 3,77] <0,001 |
| Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | |
| Safety | 40/205 (19,5) | NE [NE; NE] | 4/99 (4,0) | NE [NE; NE] | 3,42 [1,22; 9,58] 0,013 |
| Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | | | | | |
| Safety | 40/205 (19,5) | NE [NE; NE] | 4/99 (4,0) | NE [NE; NE] | 3,42 [1,22; 9,58] 0,013 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 3,04 [2,29; 4,03], $p < 0,001$). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (99,5% Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm vs. 89,9% Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm).

Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,17 [1,13; 4,14], $p = 0,016$), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 2,96 [1,99; 4,42], $p < 0,001$), als auch für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3 ; HR [95%-KI]: 2,86 [2,17; 3,77], $p < 0,001$), ergab sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos.

Für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines kompletten Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 3,42 [1,22; 9,58], $p = 0,013$) sowie eines Behandlungsabbruches mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 3,42 [1,22; 9,58], $p = 0,013$).

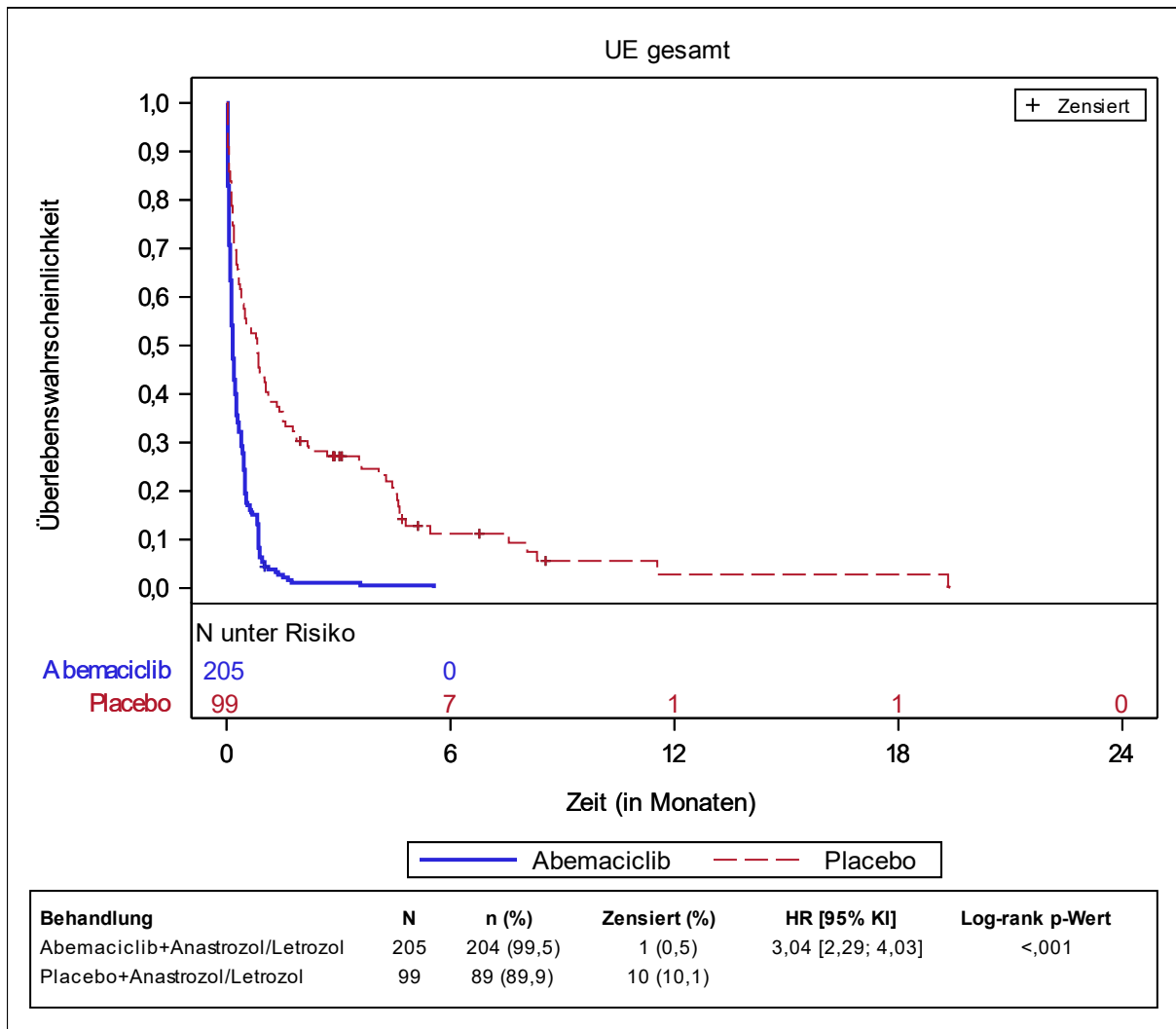


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) – MONARCH-plus

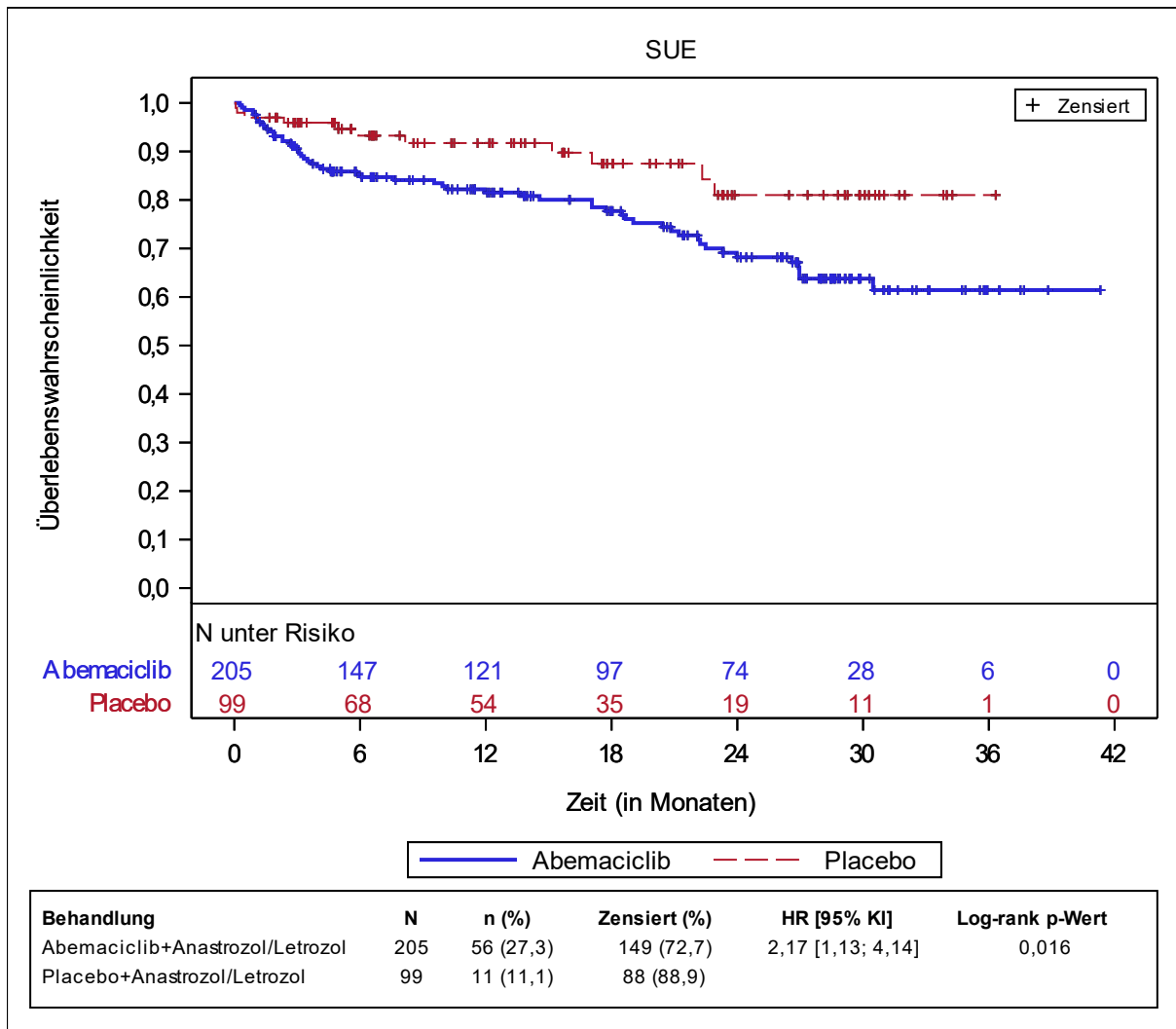


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – MONARCH-plus

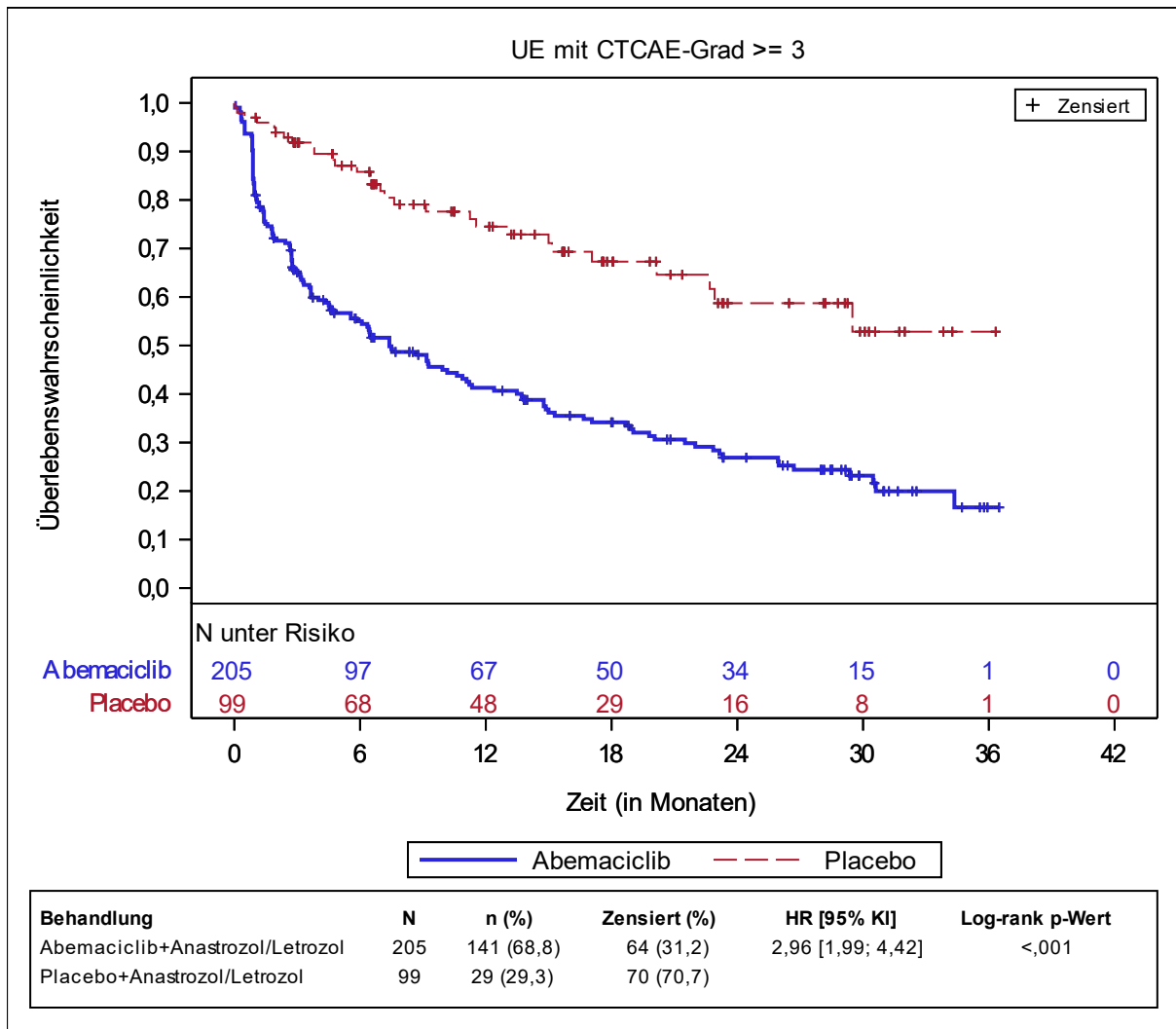


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) – MONARCH-plus

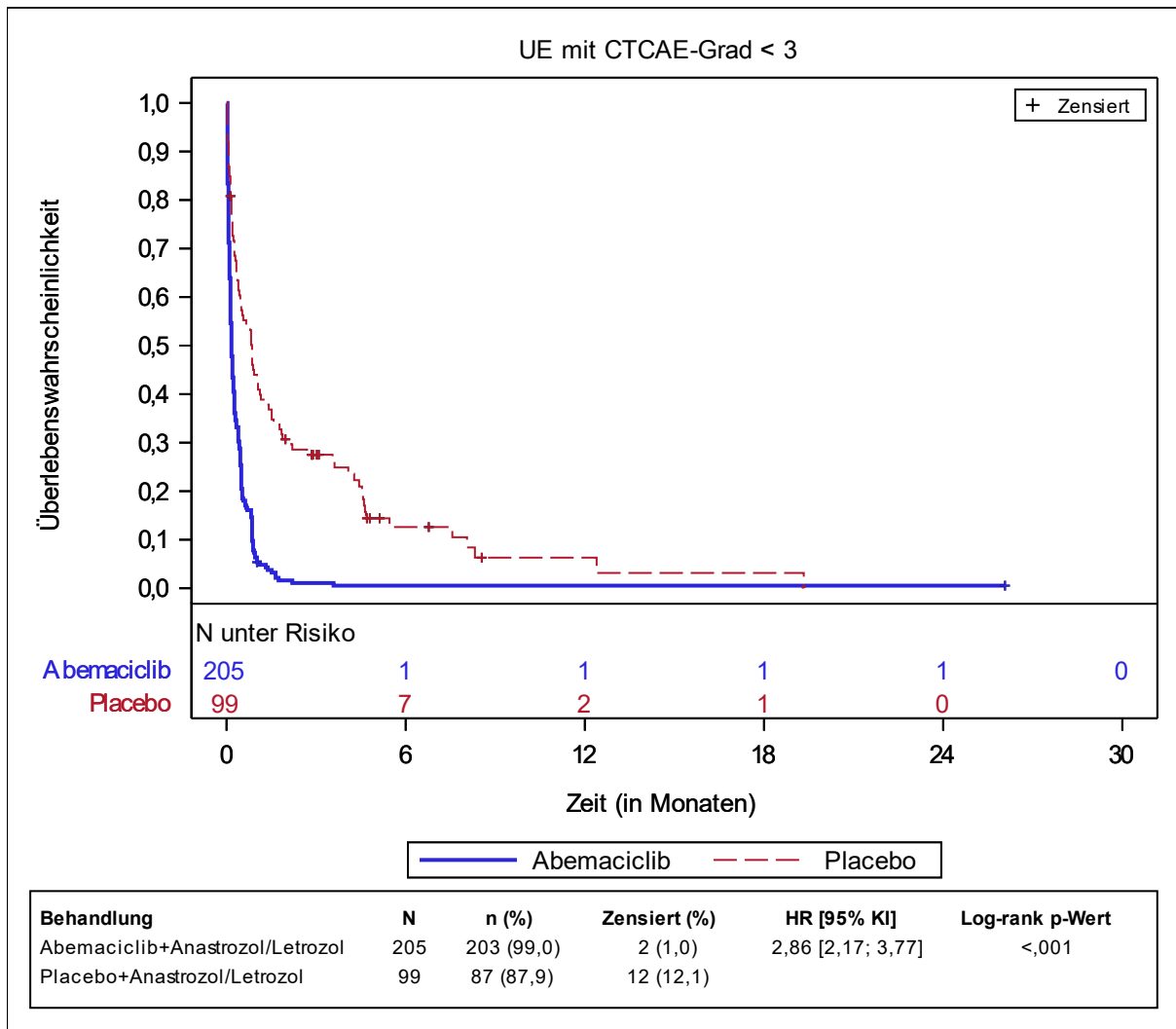


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3) – MONARCH-plus

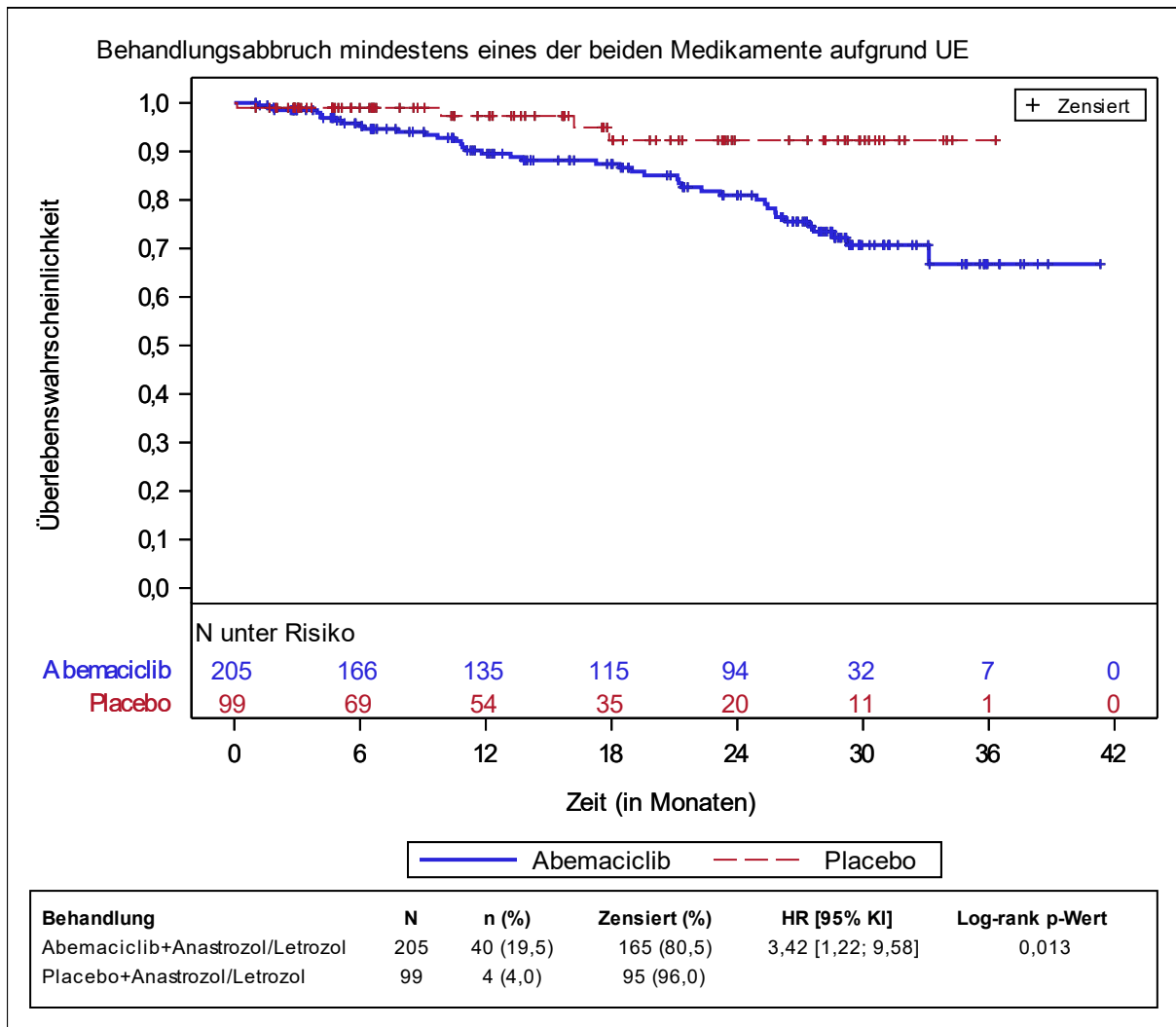


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-plus

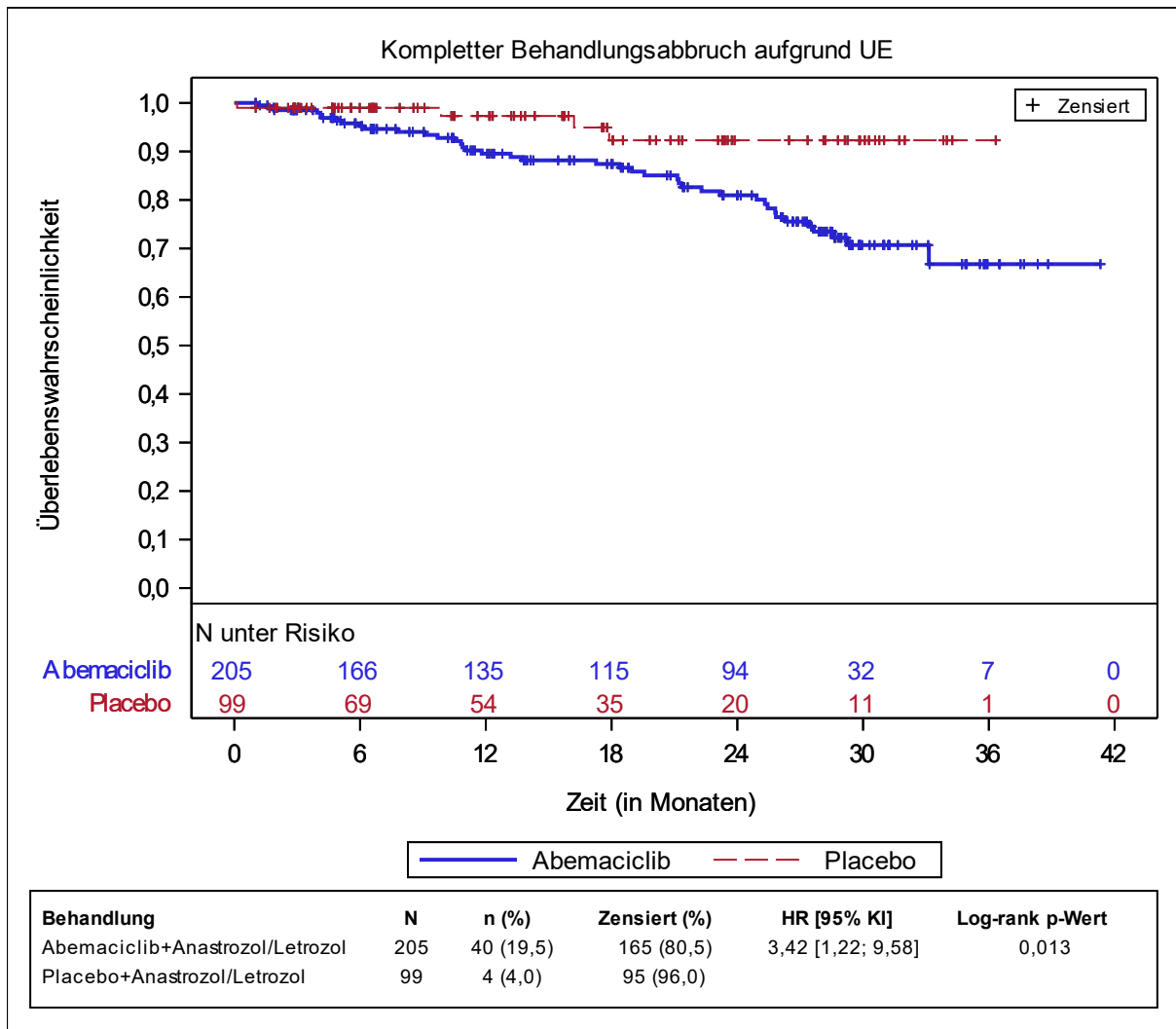


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – MONARCH-plus

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Neutropenie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie | | | | | |
| Safety | 167/205 (81,5) | 0,9 [0,85; 0,89] | 25/99 (25,3) | NE [22,75; NE] | 6,48 [4,24; 9,91] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 64/205 (31,2) | NE [NE; NE] | 8/99 (8,1) | NE [NE; NE] | 4,01 [1,92; 8,37] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 165/205 (80,5) | 0,9 [0,89; 0,95] | 22/99 (22,2) | NE [22,75; NE] | 7,08 [4,52; 11,09] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 0,34 [0,02; 5,49] 0,424 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für Neutropenien war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 6,48 [4,24; 9,91], p<0,001) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3; HR [95%-KI]: 4,01 [1,92; 8,37], p<0,001) auf. Dies galt ebenso für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 7,08 [4,52; 11,09], p<0,001).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Infektionen (SOC)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 74/205 (36,1) | 25,3 [20,75; NE] | 37/99 (37,4) | 22,3 [16,73; NE] | 0,78 [0,53; 1,16] 0,226 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 12/205 (5,9) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 4,42 [0,57; 34,07] 0,119 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 70/205 (34,1) | NE [22,26; NE] | 37/99 (37,4) | 22,3 [16,73; NE] | 0,74 [0,50; 1,11] 0,143 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen | | | | | |
| Safety | 10/205 (4,9) | NE [NE; NE] | 2/99 (2,0) | NE [NE; NE] | 1,82 [0,40; 8,32] 0,436 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class | | | | | |

Für Infektionen nach SOC (jeglichen Schweregrads/ schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)/ nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3)/ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 164/205 (80,0) | 0,4 [0,26; 0,62] | 18/99 (18,2) | NE [NE; NE] | 8,37 [5,12; 13,67] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 9/205 (4,4) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 3,73 [0,47; 29,46] 0,181 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 163/205 (79,5) | 0,4 [0,26; 0,62] | 17/99 (17,2) | NE [NE; NE] | 8,71 [5,26; 14,41] <0,001 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe | | | | | |
| Safety | 2/205 (1,0) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,07; 8,93] 0,860 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 8,37 [5,12; 13,67], p<0,001) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 8,71 [5,26; 14,41], p<0,001).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Kreatinin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 34/205 (16,6) | NE [34,09; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 4,67 [1,43; 15,24] 0,005 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 2/99 (2,0) | NE [NE; NE] | 0,17 [0,02; 1,92] 0,106 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 34/205 (16,6) | NE [34,09; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 4,67 [1,43; 15,24] 0,005 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Kreatinin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,603 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Kreatinin im Blut erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 4,67 [1,43; 15,24], p=0,005) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 4,67 [1,43; 15,24], p=0,005).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es hat sich bereits in klinischen Studien gezeigt, dass die Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib stiegen und während der Therapie zwar erhöht, aber

stabil blieben. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher [1]. Ein erhöhter Kreatiningehalt im Blut ist daher für die Patientinnen nicht direkt relevant. Erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit ist eine Patientenrelevanz gegeben, somit ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 88/205 (42,9) | 23,7 [18,77; 30,97] | 23/99 (23,2) | NE [NE; NE] | 1,70 [1,07; 2,69] 0,022 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 19/205 (9,3) | NE [NE; NE] | 2/99 (2,0) | NE [NE; NE] | 3,63 [0,84; 15,65] 0,064 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 86/205 (42,0) | 27,8 [18,84; 30,97] | 22/99 (22,2) | NE [NE; NE] | 1,73 [1,09; 2,77] 0,020 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,488 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Alanin-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

(HR [95%-KI]: 1,70 [1,07; 2,69], p=0,022) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 1,73 [1,09; 2,77], p=0,020).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit eine Patientenrelevanz gegeben ist, ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 92/205 (44,9) | 22,7 [18,81; 29,16] | 24/99 (24,2) | NE [24,56; NE] | 1,72 [1,10; 2,70] 0,017 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 17/205 (8,3) | NE [NE; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 2,12 [0,62; 7,27] 0,221 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 90/205 (43,9) | 23,4 [18,84; 29,85] | 23/99 (23,2) | NE [24,56; NE] | 1,75 [1,11; 2,77] 0,015 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | |
| Safety | 0/205 (0,0) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | NE |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 1,72 [1,10; 2,70], p=0,017) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3; HR [95%-KI]: 1,75 [1,11; 2,77], p=0,015).

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase für die Patientinnen nicht direkt relevant ist, sondern erst bei höheren Schweregraden bzw. bei Behandlungsbedürftigkeit eine Patientenrelevanz gegeben ist, ist hier nicht von einem patientenrelevanten Nachteil auszugehen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Alkalische Phosphatase erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 29/205 (14,1) | NE [NE; NE] | 13/99 (13,1) | NE [NE; NE] | 0,90 [0,47; 1,74] 0,755 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 3/205 (1,5) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 1,43 [0,15; 13,78] 0,755 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 29/205 (14,1) | NE [NE; NE] | 12/99 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,97 [0,50; 1,92] 0,940 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Alkalische Phosphatase erhöht | | | | | |
| Safety | 0/205 (0,0) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | NE |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Alkalische Phosphatase erhöht (PT; jeglicher Schweregrad/schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)/nicht schwere

unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Bilirubin im Blut erhöht (PT)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 17/205 (8,3) | NE [NE; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 2,26 [0,66; 7,74] 0,182 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 3/205 (1,5) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,295 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 17/205 (8,3) | NE [NE; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 2,25 [0,66; 7,71] 0,184 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: PT Bilirubin im Blut erhöht | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,498 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Bilirubin im Blut erhöht (PT; jeglicher Schweregrad/ schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)/ nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)/ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 22/205 (10,7) | NE [NE; NE] | 4/99 (4,0) | NE [NE; NE] | 1,97 [0,68; 5,72] 0,206 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 1/205 (0,5) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 0,39 [0,02; 6,18] 0,486 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 22/205 (10,7) | NE [NE; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 2,62 [0,78; 8,76] 0,105 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | | | | | |
| Safety | 6/205 (2,9) | NE [NE; NE] | 1/99 (1,0) | NE [NE; NE] | 2,15 [0,26; 17,94] 0,470 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: PT Pneumonitis, Pulmonary fibrosis. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad/schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)/nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Venöse Thromboembolie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 5/205 (2,4) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,146 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 0/205 (0,0) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | NE |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 5/205 (2,4) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,146 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Venöse Thromboembolie | | | | | |
| Safety | 2/205 (1,0) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,362 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Venöse Thromboembolie: PT Embolism, Pelvic venous thrombosis. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad/ schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)/nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3)/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-plus

| Population | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 117/205 (57,1) | 17,1 [12,89; 20,65] | 34/99 (34,3) | 24,6 [16,77; NE] | 1,63 [1,11; 2,39] 0,012 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 31/205 (15,1) | NE [NE; NE] | 3/99 (3,0) | NE [NE; NE] | 4,15 [1,27; 13,62] 0,011 |
| Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <3: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 116/205 (56,6) | 17,1 [12,89; 20,65] | 34/99 (34,3) | 24,6 [16,77; NE] | 1,62 [1,10; 2,37] 0,013 |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | | | | | |
| Safety | 8/205 (3,9) | NE [NE; NE] | 0/99 (0,0) | NE [NE; NE] | >100 [0,00; NE] 0,087 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries | | | | | |

Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zu der SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber gehört, war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm.

In der Safety-Population traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 1,63 [1,11; 2,39], p=0,012) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3; HR [95%-KI]: 4,15 [1,27; 13,62], p=0,011) auf. Gleiches gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3, HR [95%-KI]: 1,62 [1,10; 2,37], p=0,013).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Tabellen der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

In der Safety-Population traten bei häufigen unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die SOC Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes und den zugehörigen PT Gelenkschmerz auf. Die Analysen zeigten ferner, dass die häufigen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads in weiteren SOC bzw. PT signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol auftraten. In der Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 5% der Patientinnen auftraten, zeigte sich jedoch für keine SOC und keinen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für die SOC Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und für einige zu diesen SOC dazugehörige PT.

Das in der Studie MONARCH-plus beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ist konsistent mit der bereits bekannten Evidenz, die in der Fachinformation beschrieben und in früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden ist. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar.

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

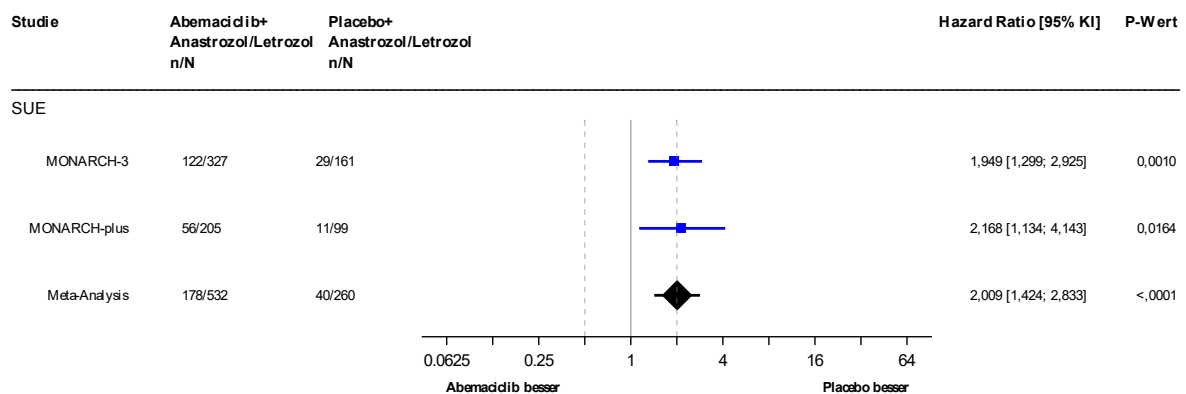
Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus

Die Ergebnisse der beiden RCT MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigten bei der überwiegenden Anzahl der unerwünschten Ereignisse eine gleiche Effektrichtung mit vergleichbarer Effektlage des HR. Meist zeigte sich keine Heterogenität, weswegen die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst werden konnten, um die Aussagesicherheit der Einzelergebnisse zu steigern. Wenn dies bei einzelnen Endpunkten im Rahmen der unerwünschten Ereignisse nicht zutraf, wird dies gesondert kommentiert.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <3) war im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm jeweils höher als im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der eingehenden unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

Daher finden sich die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse (jeglichen Schweregrads, sowie CTCAE-Grad < 3) der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0743, P-Wert=0,7852, I² Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 4-52: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 2,009 [1,424; 2,833], p<0,001).

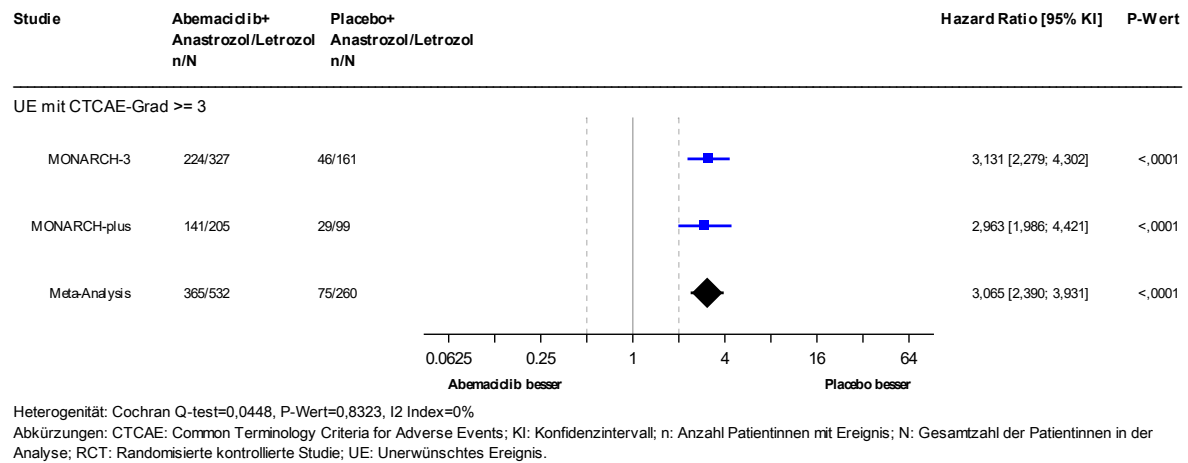


Abbildung 4-53: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (HR [95%-KI]: 3,065 [2,390; 3,931], $p < 0,0001$).

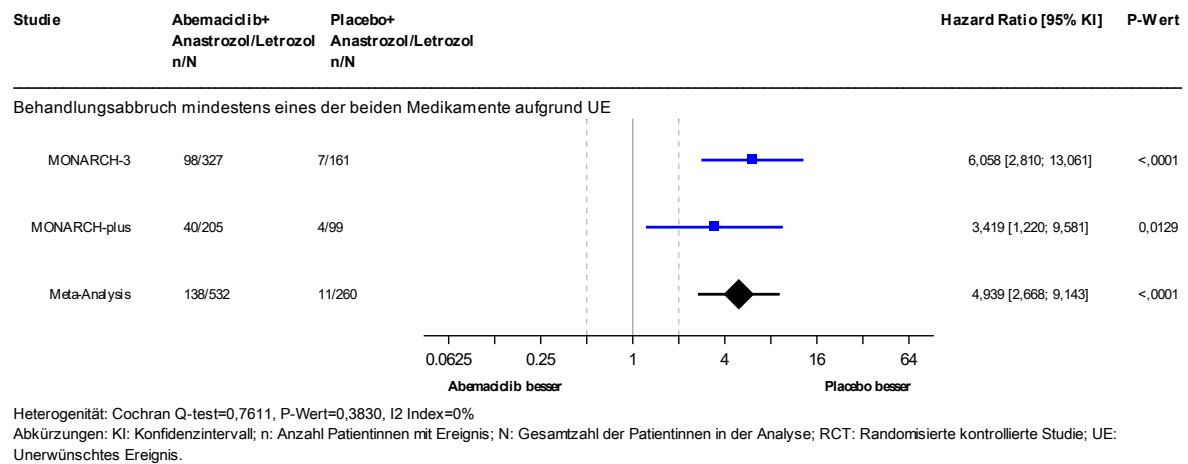


Abbildung 4-54: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

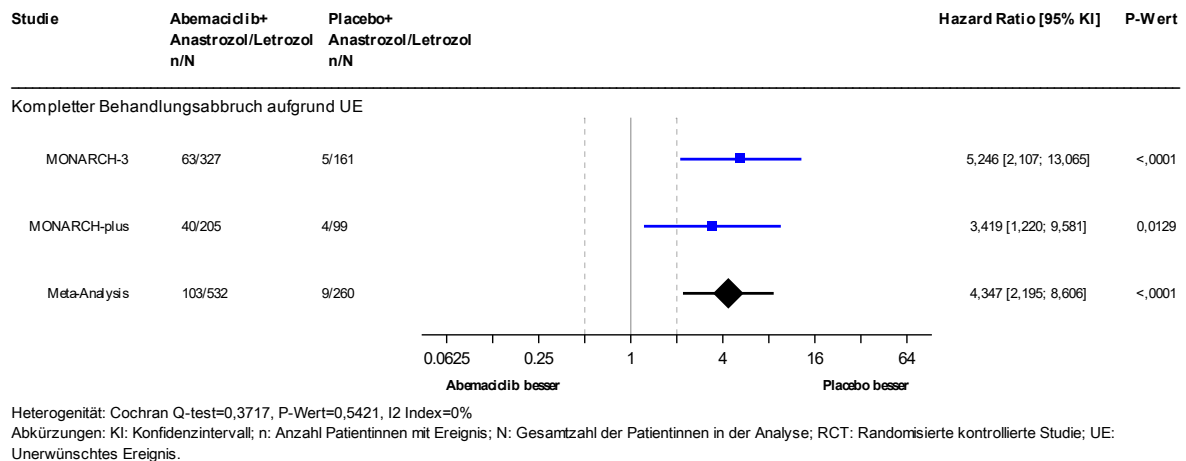


Abbildung 4-55: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol kam es statistisch signifikant häufiger zu einem Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie zu einem kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,939 [2,668; 9,143], $p < 0,0001$) bzw. (HR [95%-KI]: 4,347 [2,195; 8,606], $p < 0,0001$).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Schweregrades und für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad <3) werden der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G dargestellt. Ausnahme hiervon bilden unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, bei denen auch geringgradige Ereignisse direkt patientenrelevant sein können (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die keine reinen Laborparameter sind). Hierfür werden im Folgenden auch die unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads dargestellt.

Ferner werden Forest-Plots von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse, die aufgrund von Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden konnten sowie zu denen aufgrund der niedrigen Ereignisraten in mindestens einer der Studien kein Effektschätzer berechnet wurde, in Anhang 4-G dargestellt.

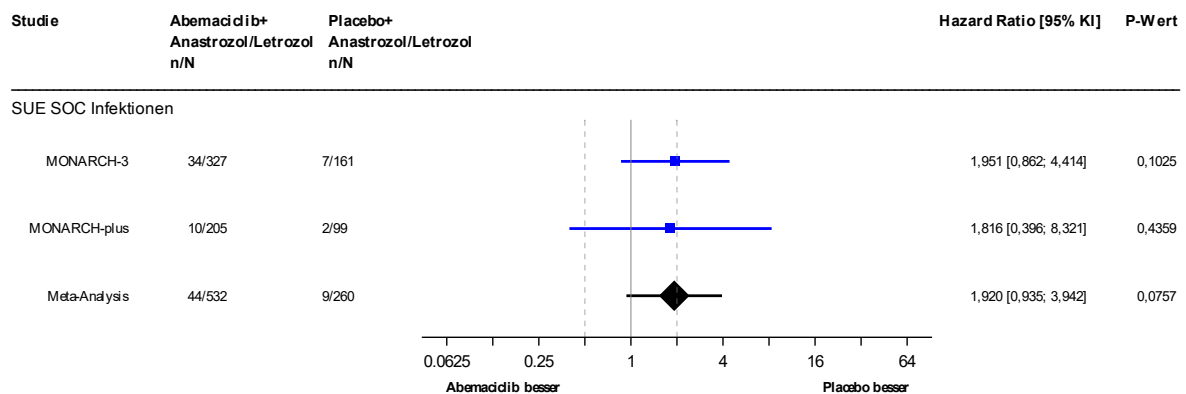
Neutropenien

In der Studie MONARCH 3 traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Für das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich eine Heterogenität ($p=0,0311$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch nicht zusammengefasst werden konnten.

Infektionen (SOC)

Für Infektionen (SOC; jeglicher Schweregrad) zeigte sich eine Heterogenität ($p=0,0273$), weswegen die Ergebnisse meta-analytisch nicht zusammengefasst werden konnte.

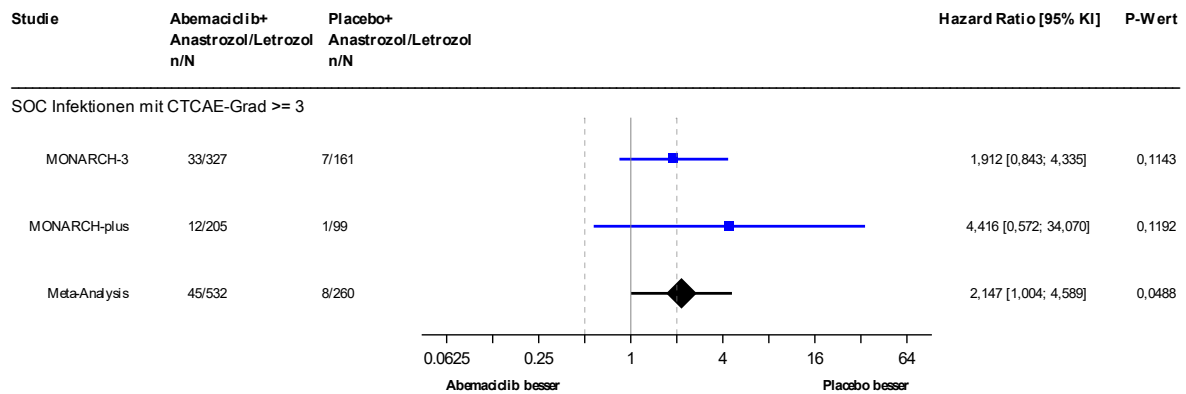


Heterogenität: Cochran Q-test=0,0066, P-Wert=0,9352, I² Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 4-56: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Für schwerwiegende Infektionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,920 [0,935; 3,942], $p=0,0757$).

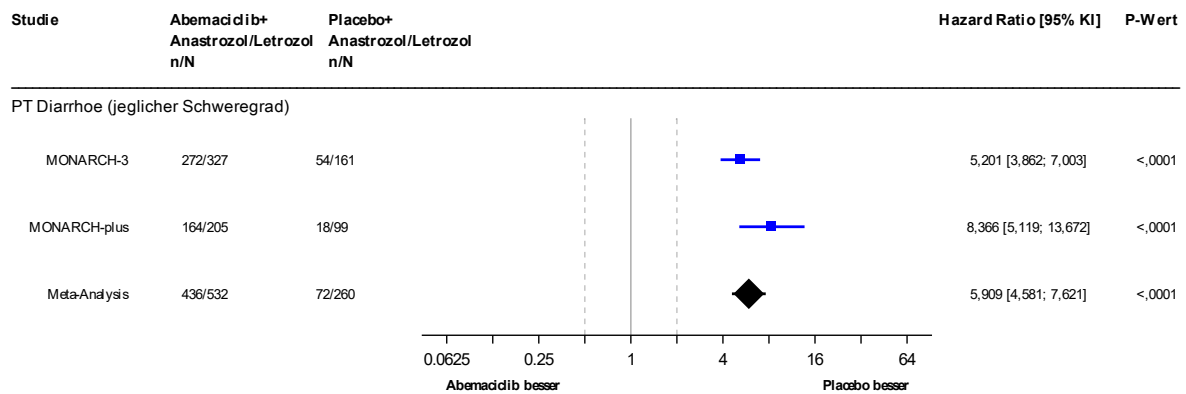


Heterogenität: Cochran Q-test=0,5557, P-Wert=0,4560, I2 Index=0%
 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-57: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol trat statistisch signifikant häufiger das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (HR [95%-KI]: 2,147 [1,004; 4,589], p=0,0488).

Diarrhoe (PT)

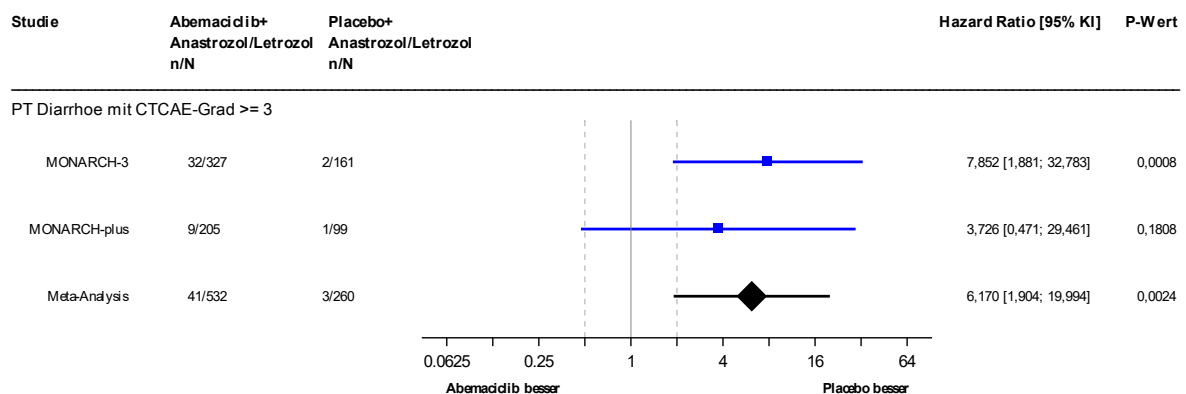


Heterogenität: Cochran Q-test=2,6327, P-Wert=0,1047, I2 Index=62,0%
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-58: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol trat statistisch signifikant häufiger das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Diarrhoe jeglichen Schweregrads auf (HR [95%-KI]: 5,909 [4,581; 7,621], $p < 0,0001$).

In der Studie MONARCH-3 traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,3378, P-Wert=0,5611, I² Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-59: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

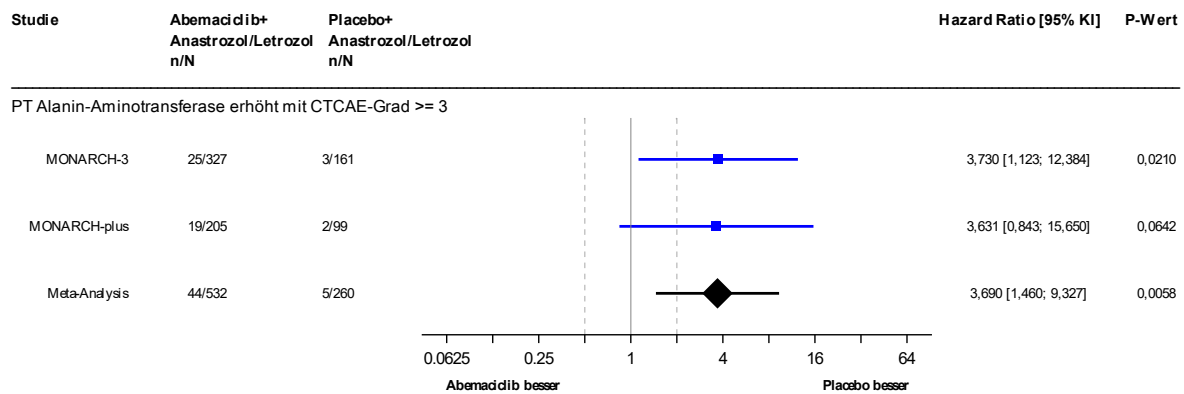
Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol trat statistisch signifikant häufiger das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Diarrhoe (CTCAE Grad ≥ 3) auf (HR [95%-KI]: 6,170 [1,904; 19,994], $p = 0,0024$).

Kreatinin im Blut erhöht (PT)

In der Studie MONARCH-3 traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist in beiden Fällen nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)

In den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.



Heterogenität: Cochran Q-test=0,0008, P-Wert=0,9778, I2 Index=0%

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-60: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zeigte sich für das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Alanin-Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil (HR [95%-KI]: 3,690 [1,460; 9,327], p=0,0058).

Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)

In den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

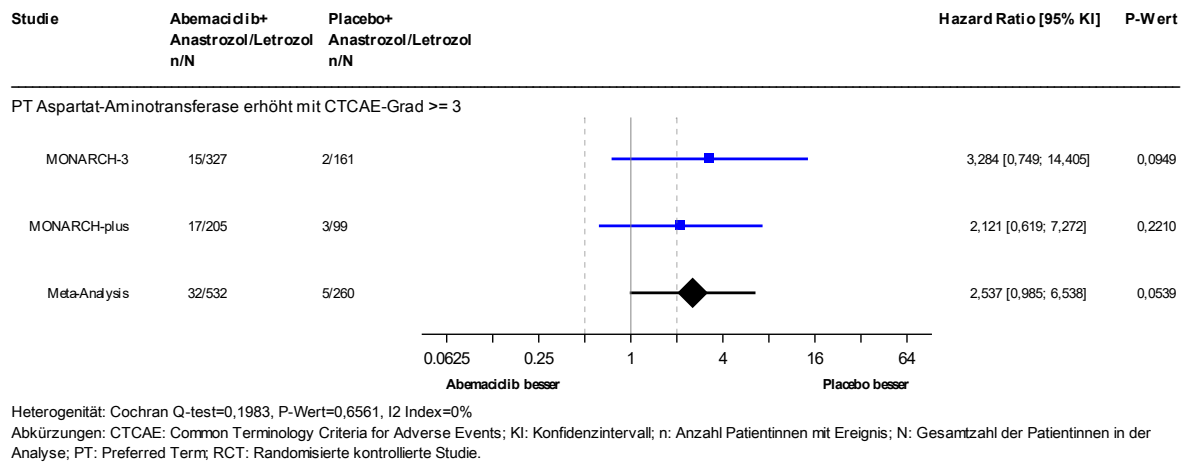


Abbildung 4-61: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Für das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Aspartat-Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Alkalische Phosphatase erhöht (PT)

In den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

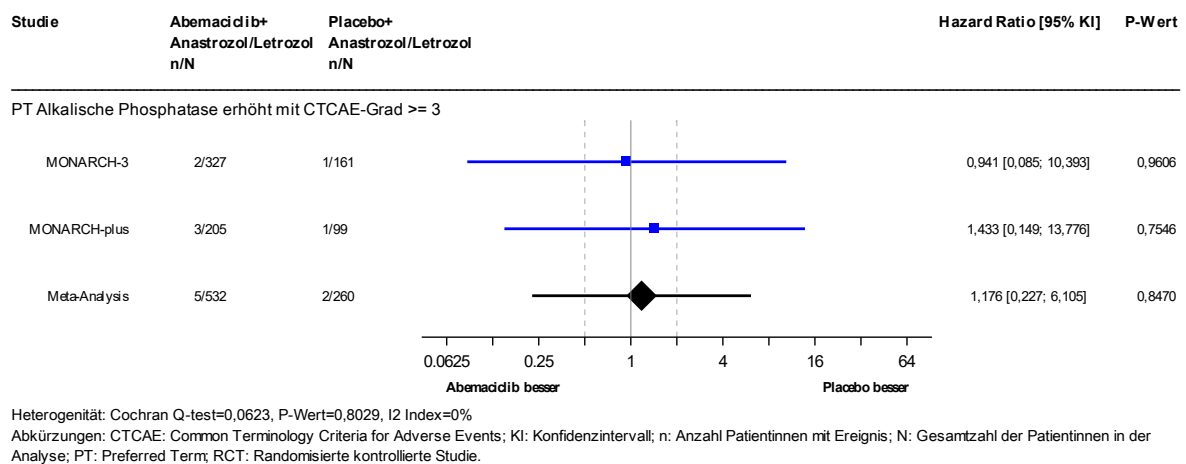


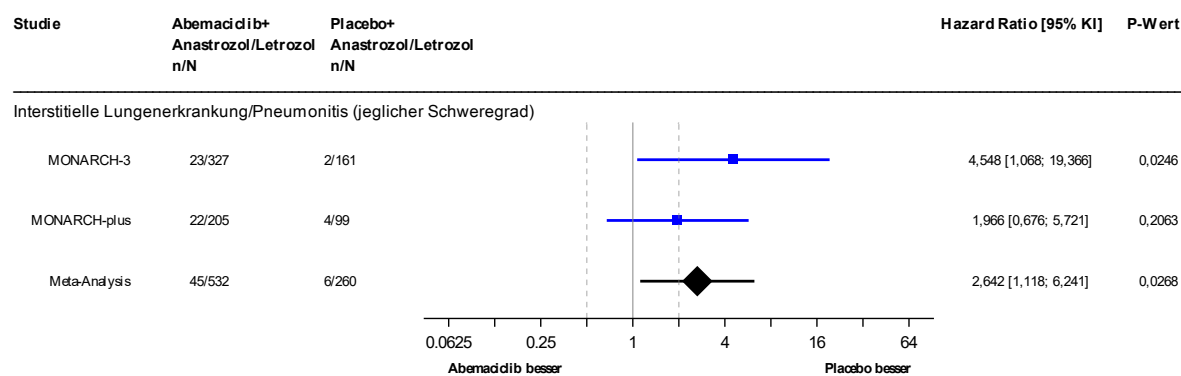
Abbildung 4-62: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Für das schwere unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Alkalische Phosphatase erhöht (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bilirubin im Blut erhöht (PT)

In den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist in beiden Fällen nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis



Heterogenität: Cochran Q-test=0,8340, P-Wert=0,3611, I² Index=0%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: PT Pneumonitis, Pulmonary fibrosis.

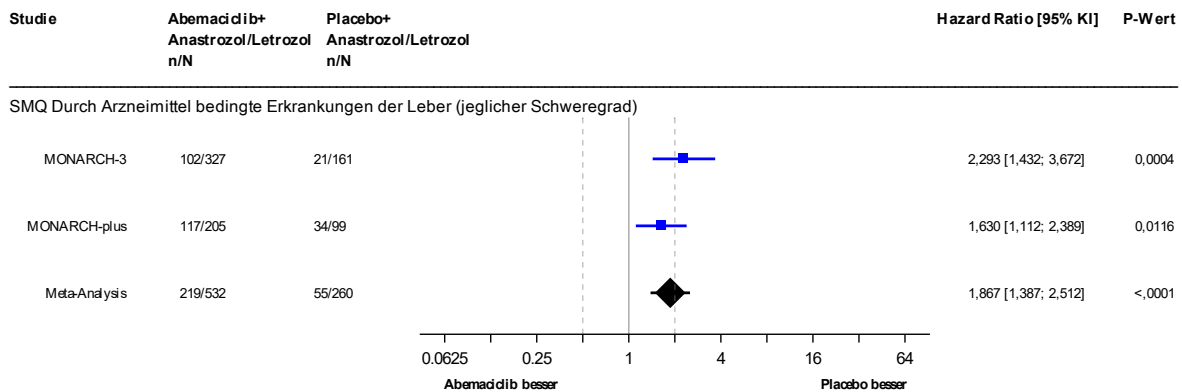
Abbildung 4-63: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol trat statistisch signifikant häufiger das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis jeglichen Schweregrads auf (HR [95%-KI]: 2,642 [1,118; 6,241], p=0,0268).

In der Studie MONARCH-3 traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist in beiden Fällen nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

Venöse Thromboembolien

In der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist jeweils nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber

Heterogenität: Cochran Q-test=1,2172, P-Wert=0,2699, I2 Index=17,8%

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries.

Abbildung 4-64: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten statistisch signifikant häufiger Ereignisse jeglichen Schweregrades auf, welche zu der SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber gehören (HR [95%-KI]: 1,867 [1,387; 2,512], $p < 0,0001$).

In der Studie MONARCH-plus traten unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol keine schwerwiegenden Ereignisse auf. Der Effektschätzer ist nicht sinnvoll berechenbar, daher ist die Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.

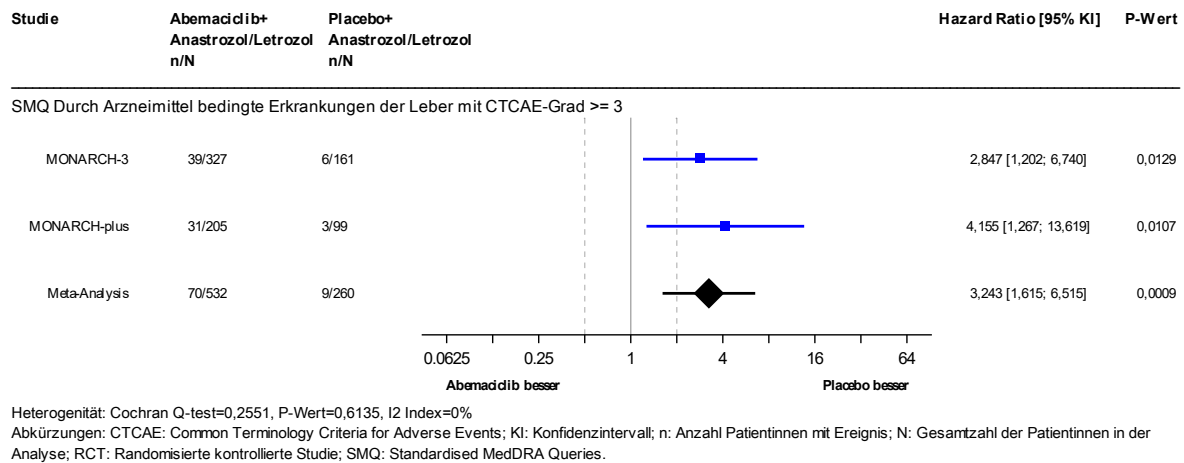


Abbildung 4-65: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety Population

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, welche zu der SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber gehören (HR [95%-KI]: 3,243 [1,615; 6,515], $p=0,0009$).

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die Forest-Plots für die häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

Die Analysen der häufigen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads zeigten zwar für einige SOC bzw. PT signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarms mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, jedoch waren in der Betrachtung der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen und für einige zu den SOC dazugehörige PT.

Das in der Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist bekannt, in der Fachinformation beschrieben und in früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar. Es traten in der Meta-Analyse keine neuen Sicherheitssignale auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Nebenwirkungen stellen insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße dar, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [76] 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 [12]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt. Die Subgruppenanalysen beruhen auf Meta-Analysen, falls der Endpunkt in beiden Studien erhoben wurde, andernfalls auf der Studie MONARCH-3, und ggf. MONARCH-plus. Die Subgruppenergebnisse der Einzelstudien sowie die Kaplan-Meier-Kurven können Anhang 4-G entnommen werden.

Dargestellt werden die Forest-Plots (falls eine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte) oder Ergebnistabellen der Einzelstudien für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest, alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Mortalität / Morbidität | | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Progressionsfreies Überleben | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Symptomatik - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhoe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnoe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Finanzielle Schwierigkeiten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Verstopfung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schlaflosigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Übelkeit und Erbrechen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schmerz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Symptomatik - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhoe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnoe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Finanzielle Schwierigkeiten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Verstopfung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schlaflosigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Übelkeit und Erbrechen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schmerz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kognitive Funktion | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Emotionale Funktion | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Körperliche Funktion | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Rollenfunktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Soziale Funktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kognitive Funktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Emotionale Funktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Körperliche Funktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Rollenfunktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Soziale Funktion | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | | |
| UE gesamt (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Neutropenie (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenie (CTCAE-Grad ≥3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Neutropenie (CTCAE-Grad <3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE Neutropenie | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SOC Infektionen (CTCAE-Grad ≥3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SOC Infektionen (CTCAE-Grad <3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE SOC Infektionen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PT Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PT Diarrhoe (CTCAE-Grad <3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE PT Diarrhoe | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad <3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| SUE PT Kreatinin im Blut erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | NB | NB | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad <3) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| SUE PT Alanin-Aminotransferase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | o | o | o | o | NB | NB | o | o | o | o |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad <3) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| SUE PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (CTCAE-Grad <3) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| SUE PT Alkalische Phosphatase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad) | o | NB | o | o | NB | NB | NB | o | NB | o |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad <3) | o | NB | o | o | NB | NB | NB | o | NB | o |
| SUE PT Bilirubin im Blut erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (CTCAE-Grad <3) | o | o | o | o | NB | o | o | o | o | o |
| SUE Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | 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 | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Venöse Thromboembolie (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Venöse Thromboembolie (CTCAE-Grad <3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SUE Venöse Thromboembolie | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) | ○ | ○ | ○ | ○ | NB | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad ≥3) | ○ | ○ | ○ | ○ | NB | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad <3) | ○ | ○ | ○ | ○ | NB | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SUE SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |

Datenschnitte: MONARCH-3: 02. Juli 2021, MONARCH-plus: 18. Mai 2020.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen werden nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NB: Nicht berechnet; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MONARCH-3

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Mortalität / Morbidität | | | | | | | | | | | |
| Erste nachfolgende Chemotherapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gesundheitszustand - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gesundheitszustand - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Symptomatik - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Symptome im Armbereich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Symptome im Brustbereich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Belastung durch Haarausfall | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Symptomatik - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Symptome im Armbereich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Symptome im Brustbereich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Belastung durch Haarausfall | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Körperbild | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Sexuelle Aktivität | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Freude an Sex | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Zukunftsperspektive | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Körperbild | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Sexuelle Aktivität | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Freude an Sex | ○ | NB | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | NB |
| Zukunftsperspektive | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021 ●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. 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; NB: Nicht berechnet; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MONARCH-plus

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | | |
|--|-----------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|-----------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | Behandlungsfreies Intervall | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Tumorgrad | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Symptomatik - mBPI-sf: Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline | | | | | | | | | | | | |
| Schmerz | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020 ●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NSAI: Nicht-steroidaler Aromataschmitter | | | | | | | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-88 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppen-Meta-Analyse je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|---------------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Mortalität/Morbidität | | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,6062 | 0,5757 | 0,8306 | 0,6122 | 0,2755 | 0,3523 | 0,2606 | 0,8701 | 0,0231 | 0,4010 |
| Progressionsfreies Überleben | 0,1594 | 0,9873 | 0,4072 | 0,5591 | 0,0110 | 0,2079 | 0,9162 | 0,8758 | 0,5109 | 0,0734 |
| Symptomatik - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit | 0,5728 | 0,7669 | 0,1422 | 0,7355 | 0,5467 | 0,7211 | 0,9685 | 0,9560 | 0,1346 | 0,9939 |
| Diarrhoe | 0,0340 | 0,9032 | 0,6697 | 0,9050 | 0,4409 | 0,7252 | 0,5485 | 0,2563 | 0,1290 | 0,9440 |
| Dyspnoe | 0,7016 | 0,0711 | 0,0657 | 0,3165 | 0,6328 | 0,5681 | 0,0715 | 0,4654 | 0,1054 | 0,6277 |
| Fatigue | 0,0854 | 0,3699 | 0,5739 | 0,1871 | 0,2144 | 0,5352 | 0,2047 | 0,0736 | 0,4946 | 0,6544 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,3446 | 0,0952 | 0,0641 | 0,3537 | 0,8108 | 0,7975 | 0,4379 | 0,6296 | 0,6907 | 0,7029 |
| Verstopfung | 0,6005 | 0,7184 | 0,3063 | 0,1729 | 0,1716 | 0,9582 | 0,9947 | 0,7281 | 0,8165 | 0,5868 |
| Schlaflosigkeit | 0,8625 | 0,1316 | 0,5935 | 0,1268 | 0,8826 | 0,0860 | 0,3645 | 0,8826 | 0,6624 | 0,2923 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,2948 | 0,1119 | 0,5648 | 0,7883 | 0,4647 | 0,0974 | 0,4272 | 0,6156 | 0,1611 | 0,0765 |
| Schmerz | 0,0468 | 0,3035 | 0,2723 | 0,8133 | 0,9901 | 0,2788 | 0,1711 | 0,4581 | 0,8502 | 0,5077 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|--|---------------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Symptomatik - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit | 0,1561 | 0,5316 | 0,5510 | 0,3357 | 0,4932 | 0,9951 | 0,5122 | 0,5588 | 0,5297 | 0,5076 |
| Diarrhoe | 0,7408 | 0,0527 | 0,6489 | 0,2953 | NB | 0,7310 | 0,4741 | 0,4111 | 0,8105 | 0,5382 |
| Dyspnoe | 0,4062 | 0,6660 | 0,7934 | 0,1773 | NB | 0,6366 | 0,4250 | 0,6935 | 0,2654 | 0,1958 |
| Fatigue | 0,0215 | 0,6262 | 0,6892 | 0,8370 | 0,3416 | 0,0929 | 0,5230 | 0,8846 | 0,5605 | 0,0334 |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,1285 | 0,3275 | 0,0323 | 0,2916 | 0,5870 | 0,9366 | 0,3762 | 0,8469 | 0,6860 | 0,1061 |
| Verstopfung | 0,3329 | 0,4340 | 0,4357 | 0,7732 | NB | 0,6816 | 0,7387 | 0,4030 | 0,8267 | 0,7062 |
| Schlaflosigkeit | 0,8882 | 0,8021 | 0,4528 | 0,7055 | 0,8552 | 0,1099 | 0,9694 | 0,7964 | 0,2453 | 0,0530 |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,0414 | 0,6266 | 0,5196 | 0,1806 | NB | 0,3687 | 0,5091 | 0,1294 | 0,4327 | 0,0550 |
| Schmerz | 0,0084 | 0,4768 | 0,9808 | 0,5363 | 0,6288 | 0,6586 | 0,1927 | 0,9220 | 0,6084 | 0,1445 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,0245 | 0,4872 | 0,1818 | 0,8615 | 0,2440 | 0,2182 | 0,5393 | 0,6938 | 0,6712 | 0,2943 |
| Kognitive Funktion | 0,8107 | 0,1900 | 0,5639 | 0,2841 | 0,8011 | 0,0073 | 0,1226 | 0,4088 | 0,4103 | 0,0759 |
| Emotionale Funktion | 0,2802 | 0,2010 | 0,4897 | 0,7787 | 0,8752 | 0,0903 | 0,2091 | 0,7682 | 0,7489 | 0,8570 |
| Körperliche Funktion | 0,0606 | 0,5677 | 0,3915 | 0,2623 | 0,5408 | 0,4090 | 0,2087 | 0,2235 | 0,9390 | 0,7544 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|---------------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Rollenfunktion | 0,0729 | 0,5174 | 0,2394 | 0,6457 | 0,5187 | 0,1854 | 0,3136 | 0,0532 | 0,1523 | 0,5943 |
| Soziale Funktion | 0,0017 | 0,6719 | 0,9201 | 0,7933 | 0,2090 | 0,8877 | 0,8924 | 0,8551 | 0,5040 | 0,2494 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,0052 | 0,3977 | 0,4366 | 0,6256 | NB | 0,1806 | 0,5945 | 0,9229 | 0,5331 | 0,1673 |
| Kognitive Funktion | 0,2640 | 0,0789 | 0,2019 | 0,8943 | 0,2656 | 0,0404 | 0,0661 | 0,8587 | 0,3634 | 0,0396 |
| Emotionale Funktion | 0,7152 | 0,3956 | 0,2995 | 0,8717 | 0,7093 | 0,1470 | 0,7222 | 0,1690 | 0,9098 | 0,1852 |
| Körperliche Funktion | 0,1231 | 0,1264 | 0,0341 | 0,5325 | NB | 0,3231 | 0,0150 | 0,7804 | 0,7224 | 0,0254 |
| Rollenfunktion | 0,1995 | 0,3686 | 0,3740 | 0,8488 | 0,8836 | 0,0062 | 0,5322 | 0,4549 | 0,8861 | 0,0067 |
| Soziale Funktion | 0,0289 | 0,6694 | 0,8920 | 0,6042 | 0,3017 | 0,0952 | 0,3580 | 0,0457 | 0,5072 | 0,0045 |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | | |
| UE gesamt (jeglicher Schweregrad) | 0,0882 | 0,4851 | 0,5681 | 0,2082 | 0,0065 | 0,0506 | 0,3217 | 0,0345 | 0,1811 | 0,3117 |
| SUE | 0,0229 | 0,3393 | 0,8910 | 0,4697 | NB | 0,9945 | 0,1447 | 0,8887 | 0,0398 | 0,2631 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) | 0,0033 | 0,4195 | 0,4904 | 0,2420 | 0,8496 | 0,9788 | 0,3692 | 0,0874 | 0,2371 | 0,3784 |
| Nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) | 0,0964 | 0,4163 | 0,6839 | 0,2224 | 0,0195 | 0,0163 | 0,2353 | 0,0332 | 0,1304 | 0,1811 |
| Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE | 0,6389 | 0,7396 | 0,8684 | 0,8781 | NB | 0,8508 | 0,3706 | 0,0480 | 0,9830 | 0,6319 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE | 0,1835 | 0,6392 | 0,9872 | 0,8371 | NB | 0,9797 | 0,5484 | 0,1183 | 0,5910 | 0,8974 |
| Neutropenie (jeglicher Schweregrad) | 0,2840 | 0,8066 | 0,6748 | 0,2019 | 0,4616 | 0,0106 | 0,2697 | 0,4860 | 0,1087 | 0,5407 |
| Neutropenie (CTCAE-Grad ≥3) | 0,2482 | 0,9963 | 0,6435 | 0,3291 | NB | 0,5722 | 0,5937 | 0,9822 | 0,3250 | 0,4473 |
| Neutropenie (CTCAE-Grad <3) | 0,5288 | 0,9372 | 0,4721 | 0,1539 | 0,6665 | 0,0047 | 0,1888 | 0,3764 | 0,1395 | 0,4410 |
| SUE Neutropenie | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) | 0,1491 | 0,5647 | 0,8874 | 0,5373 | 0,4113 | 0,7489 | 0,1350 | 0,4690 | 0,1370 | 0,8585 |
| SOC Infektionen (CTCAE-Grad ≥3) | 0,5017 | 0,9864 | 0,1119 | 0,5661 | NB | NB | 0,0033 | 0,4620 | 0,4181 | 0,0888 |
| SOC Infektionen (CTCAE-Grad <3) | 0,3368 | 0,4507 | 0,9053 | 0,8793 | 0,4151 | 0,7064 | 0,0335 | 0,5886 | 0,0663 | 0,9268 |
| SUE SOC Infektionen | 0,5464 | 0,2967 | 0,2443 | 0,9375 | NB | 0,8633 | 0,0165 | 0,2931 | 0,3143 | 0,2788 |
| PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) | 0,5788 | 0,1951 | 0,4281 | 0,5197 | 0,1449 | 0,5273 | 0,8240 | 0,1731 | 0,9978 | 0,3565 |
| PT Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥3) | 0,6134 | NB | 0,6566 | 0,5730 | NB | NB | 0,5024 | 0,9886 | 0,9946 | 0,9650 |
| PT Diarrhoe (CTCAE-Grad <3) | 0,8223 | 0,2344 | 0,3431 | 0,4792 | 0,0879 | 0,4267 | 0,9703 | 0,2631 | 0,8798 | 0,4183 |
| SUE PT Diarrhoe | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad) | 0,6947 | 0,5026 | 0,2596 | 0,4892 | 0,5243 | 0,8686 | 0,1483 | 0,5785 | 0,9915 | 0,5106 |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad <3) | 0,7944 | 0,5019 | 0,2820 | 0,4957 | 0,4991 | 0,9081 | 0,1510 | 0,5659 | 0,9918 | 0,4771 |
| SUE PT Kreatinin im Blut erhöht | 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 | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) | 0,3582 | 0,5212 | 0,9834 | 0,0120 | NB | 0,2408 | 0,0701 | 0,3746 | 0,2317 | 0,0560 |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | 0,3999 | 0,9896 | 0,5257 | 0,5429 | NB | NB | 0,5860 | 0,9936 | 0,1573 | 0,4595 |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad <3) | 0,2867 | 0,4423 | 0,7046 | 0,0169 | NB | 0,2539 | 0,0481 | 0,4737 | 0,1919 | 0,0864 |
| SUE PT Alanin-Aminotransferase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (jeglicher Schweregrad) | 0,4913 | 0,9593 | 0,5917 | 0,0020 | NB | 0,8255 | 0,2500 | 0,2511 | 0,3801 | 0,4901 |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | 0,4184 | 0,9426 | 0,9916 | 0,6589 | NB | NB | 0,9951 | 0,9949 | 0,8112 | 0,3093 |
| PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (CTCAE-Grad <3) | 0,5805 | 0,9196 | 0,3532 | 0,0026 | NB | 0,7733 | 0,1953 | 0,3707 | 0,3132 | 0,5561 |
| SUE PT Aspartat-Aminotransferase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (jeglicher Schweregrad) | 0,3520 | 0,5284 | 0,8381 | 0,0342 | NB | 0,4317 | 0,7065 | 0,8719 | 0,8720 | 0,4761 |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht (CTCAE-Grad <3) | 0,0479 | 0,6856 | 0,9269 | 0,0683 | NB | 0,5127 | 0,8395 | 0,9667 | 0,7263 | 0,4575 |
| SUE PT Alkalische Phosphatase erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (jeglicher Schweregrad) | 0,6031 | NB | 0,9774 | 0,6218 | NB | NB | NB | 0,9464 | NB | 0,5899 |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad <3) | 0,8359 | NB | 0,8622 | 0,5714 | NB | NB | NB | 0,8615 | NB | 0,7038 |
| SUE PT Bilirubin im Blut erhöht | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad) | 0,2201 | 0,6514 | 0,6140 | 0,4778 | NB | 0,9039 | 0,3519 | 0,7861 | 0,9961 | 0,3487 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | |
|--|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (CTCAE-Grad <3) | 0,4195 | 0,8852 | 0,9859 | 0,7277 | NB | 0,9894 | 0,2258 | 0,5433 | 0,9962 | 0,4784 |
| SUE Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Venöse Thromboembolie (CTCAE-Grad ≥3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| Venöse Thromboembolie (CTCAE-Grad <3) | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SUE Venöse Thromboembolie | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (jeglicher Schweregrad) | 0,8512 | 0,3866 | 0,3372 | 0,0024 | NB | 0,6895 | 0,1476 | 0,1793 | 0,2037 | 0,3197 |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad ≥3) | 0,4257 | 0,5212 | 0,6041 | 0,8459 | NB | 0,7385 | 0,0634 | 0,4129 | 0,0289 | 0,1964 |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad <3) | 0,9646 | 0,3084 | 0,2599 | 0,0012 | NB | 0,5264 | 0,1430 | 0,1763 | 0,1621 | 0,4186 |
| SUE SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB | NB |

Datenschnitte: MONARCH-3: 02. Juli 2021, MONARCH-plus: 18. Mai 2020.

Die Tabelle zeigt p-Werte aus dem Cochran Q-Test für Heterogenität der gepoolten Schätzer für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppenkategorien. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NB: Nicht berechnet; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-3

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | |
|--|---------------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Mortalität / Morbidität | | | | | | | | | | | |
| Erste nachfolgende Chemotherapie | 0,9597 | 0,2785 | 0,3159 | 0,0468 | 0,3975 | 0,9580 | 0,9387 | 0,6293 | 0,1640 | 0,5019 | 0,1288 |
| Gesundheitszustand - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | 0,6717 | 0,7536 | 0,2266 | 0,6128 | 0,8739 | 0,9408 | 0,0832 | 0,6904 | 0,3076 | 0,8336 | 0,1864 |
| Gesundheitszustand - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥15 Punkte) | 0,0136 | 0,9838 | 0,4579 | 0,8000 | 0,8805 | 0,8442 | 0,1361 | 0,6143 | 0,9561 | 0,5119 | 0,6267 |
| Symptomatik - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Symptome im Armbereich | 0,9167 | 0,6056 | 0,7303 | 0,9888 | 0,3522 | 0,8695 | 0,4582 | 0,4973 | 0,1658 | 0,3529 | 0,0671 |
| Symptome im Brustbereich | 0,2428 | 0,4414 | 0,9717 | 0,1026 | 0,3221 | 0,1977 | 0,8502 | 0,8697 | 0,9056 | 0,4960 | 0,6209 |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | 0,5523 | 0,9745 | 0,5304 | 0,2004 | 0,5253 | 0,3592 | 0,8145 | 0,6965 | 0,5485 | 0,5952 | 0,7442 |
| Belastung durch Haarausfall | 0,7800 | 0,2939 | 0,2358 | 0,7032 | 0,8379 | 0,7752 | 0,6898 | 0,4709 | 0,0052 | 0,4380 | 0,4859 |
| Symptomatik - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Symptome im Armbereich | 0,5915 | 0,1530 | 0,1208 | 0,9250 | 0,8505 | 0,4562 | 0,8723 | 0,3834 | 0,4956 | 0,5063 | 0,2330 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Symptome im Brustbereich | 0,3433 | 0,2812 | 0,7973 | 0,3278 | 0,6540 | 0,4894 | 0,8801 | 0,5611 | 0,8484 | 0,5079 | 0,6864 |
| Nebenwirkungen der systemischen Therapie | 0,6614 | 0,7345 | 0,5968 | 0,1151 | 0,8372 | 0,6218 | 0,8215 | 0,5628 | 0,3920 | 0,2711 | 0,9368 |
| Belastung durch Haarausfall | 0,7939 | 0,8692 | 0,9860 | 0,3396 | 0,1948 | 0,2642 | 0,2586 | 0,9579 | 0,0135 | 0,7387 | 0,2993 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Körperbild | 0,4659 | 0,6843 | 0,6750 | 0,4215 | 0,7609 | 0,8987 | 0,2441 | 0,8383 | 0,5075 | 0,1244 | 0,1817 |
| Sexuelle Aktivität | 0,9223 | 0,8426 | 0,8610 | 0,9350 | 0,6148 | 0,8397 | 0,3451 | 0,7681 | 0,6446 | 0,3973 | 0,5229 |
| Freude an Sex | 0,2059 | 0,1790 | 0,2884 | 0,5979 | 0,9830 | 0,5411 | 0,4375 | 0,0960 | 0,2073 | 0,4901 | 0,3357 |
| Zukunftsperspektive | 0,3915 | 0,7783 | 0,9721 | 0,8118 | 0,5184 | 0,9176 | 0,4935 | 0,8805 | 0,5817 | 0,4355 | 0,9387 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥10 Punkte) | | | | | | | | | | | |
| EORTC-QLQ-BR23 | | | | | | | | | | | |
| Körperbild | 0,1236 | 0,8234 | 0,8948 | 0,2687 | 0,3508 | 0,1406 | 0,2535 | 0,5904 | 0,0773 | 0,4559 | 0,3336 |
| Sexuelle Aktivität | 0,4591 | 0,5059 | 0,4248 | 0,6471 | 0,2967 | 0,5238 | 0,8000 | 0,2614 | 0,9576 | 0,1145 | 0,7195 |
| Freude an Sex | 0,4340 | NB | 0,9771 | 0,8827 | 1,0000 | 0,9541 | 0,9751 | 0,9508 | 0,9909 | 0,8204 | NB |
| Zukunftsperspektive | 0,6409 | 0,1015 | 0,4671 | 0,3815 | 0,2844 | 0,2463 | 0,3106 | 0,4330 | 0,5906 | 0,6126 | 0,5276 |

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

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Geografische Region | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| <p>Datenschnitt: 02. Juli 2021</p> <p>Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.</p> <p>Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.</p> <p>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; NB: Nicht berechnet; NSAI: nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt (weitere Endpunkte) für die Studie MONARCH-plus

| Endpunkt | Subgruppe | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------|-----------|---|
| | Alter | Anzahl betroffener Organe | Art der Erkrankung | Behandlungsfreies Intervall | ECOG-PS zu Baseline | Ethnische Zugehörigkeit | Krankheitsstadium | Messbare Erkrankung zu Baseline | NSAI zu Zyklus 1 | Progesteronrezeptorstatus | Tumorgrad | Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie |
| Symptomatik – mBPI-sf: Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline | | | | | | | | | | | | |
| Schmerz | 0,3659 | 0,6470 | 0,0846 | 0,9460 | 0,9002 | 0,5744 | 0,6823 | 0,1325 | 0,4594 | 0,9217 | 0,9671 | 0,2666 |
| Datenschnitt: 18. Mai 2020 Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NSAI: nicht-steroidaler Aromatasehemmer | | | | | | | | | | | | |

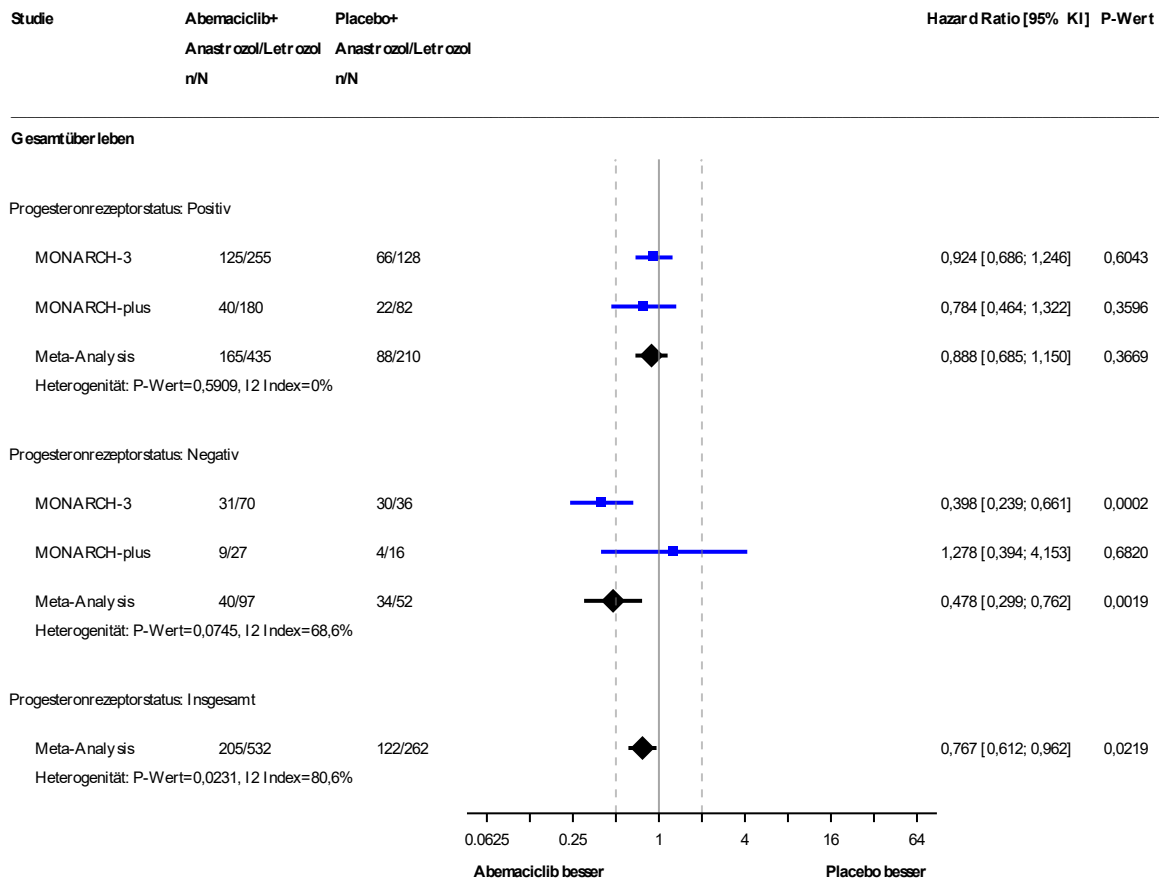
Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

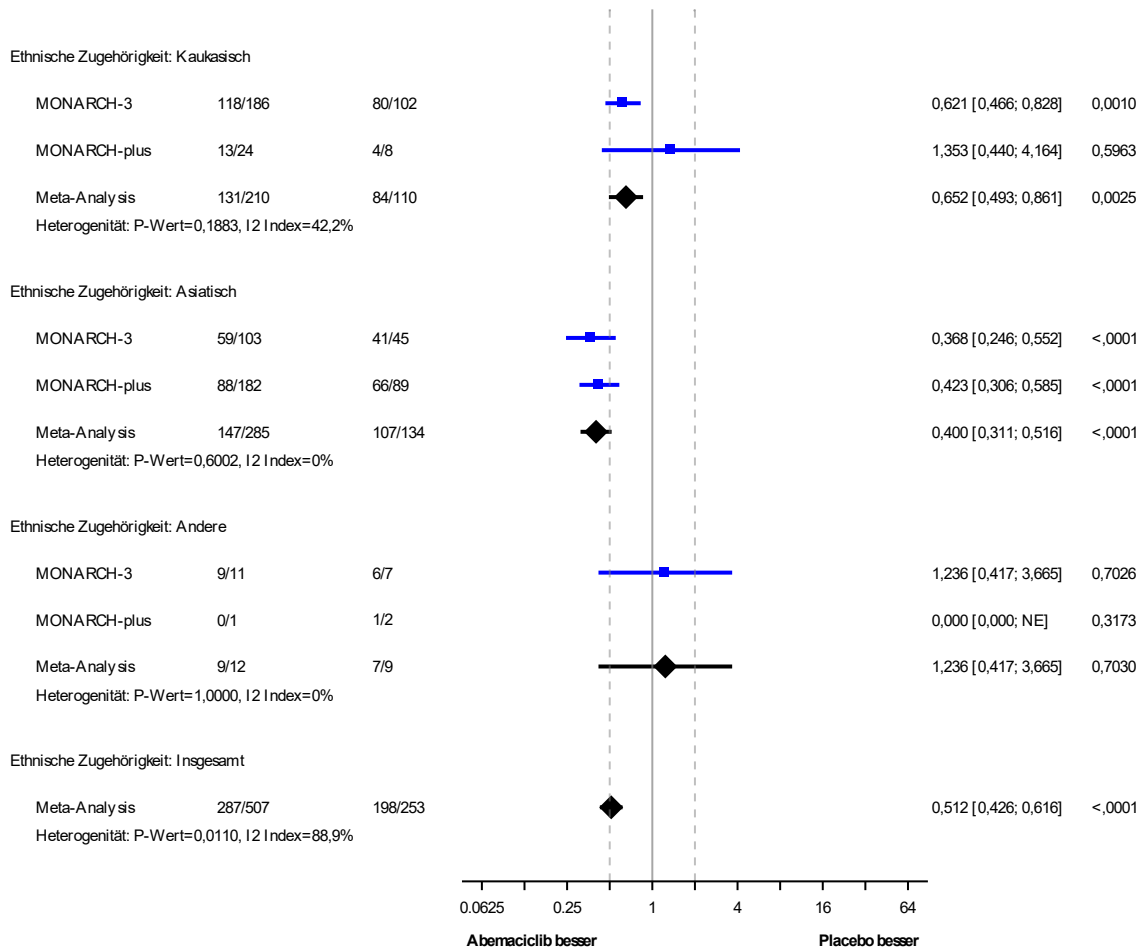
Abbildung 4-66: Meta-Analyse der Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

| Studie | Abemaciclib+ | | Placebo+ | | Hazard Ratio [95% KI] | P-Wert |
|--------|---------------------|---|---------------------|---|-----------------------|--------|
| | Anastrozol/Letrozol | | Anastrozol/Letrozol | | | |
| | n | N | n | N | | |

Progressionsfreies Überleben



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-67: Meta-Analyse der Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit
 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war für die MONARCH-3 Studie der p-Wert des Interaktionsterms in der Subgruppe ECOG-PS signifikant ($p=0,0468$). Für die MONARCH-plus Studie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Subgruppe | Abemaciclib+ | Placebo+ | | Mediane Ereigniszeit ^a | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|---------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| | Anastrozol/Letrozol | n/N (%) | Anastrozol/Letrozol | | |
| ECOG-PS zu Baseline (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0468) | | | | | |
| 0 | 74/192 (38,5) | NE [50,43; NE] | 55/104 (52,9) | 37,2 [32,22; 50,24] | 0,64 [0,45; 0,91] 0,012 |
| 1 | 48/136 (35,3) | NE [50,63; NE] | 43/61 (70,5) | 28,2 [21,57; 32,52] | 0,36 [0,24; 0,55] <0,001 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, ITT Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; 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 | | | | | |

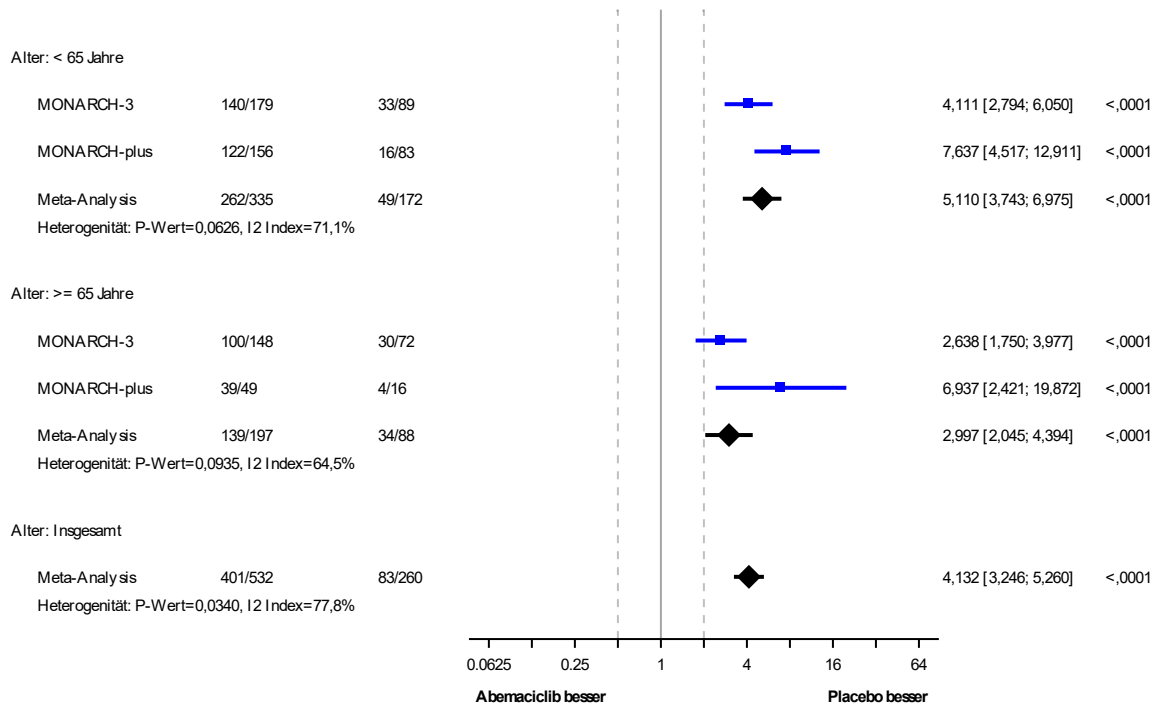
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik – Subgruppenanalysen

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)

| Studie | Abemaciclib+ | Placebo+ | Hazard Ratio [95% KI] | P-Wert |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--------|
| | Anastrozol/Letrozol n/N | Anastrozol/Letrozol n/N | | |

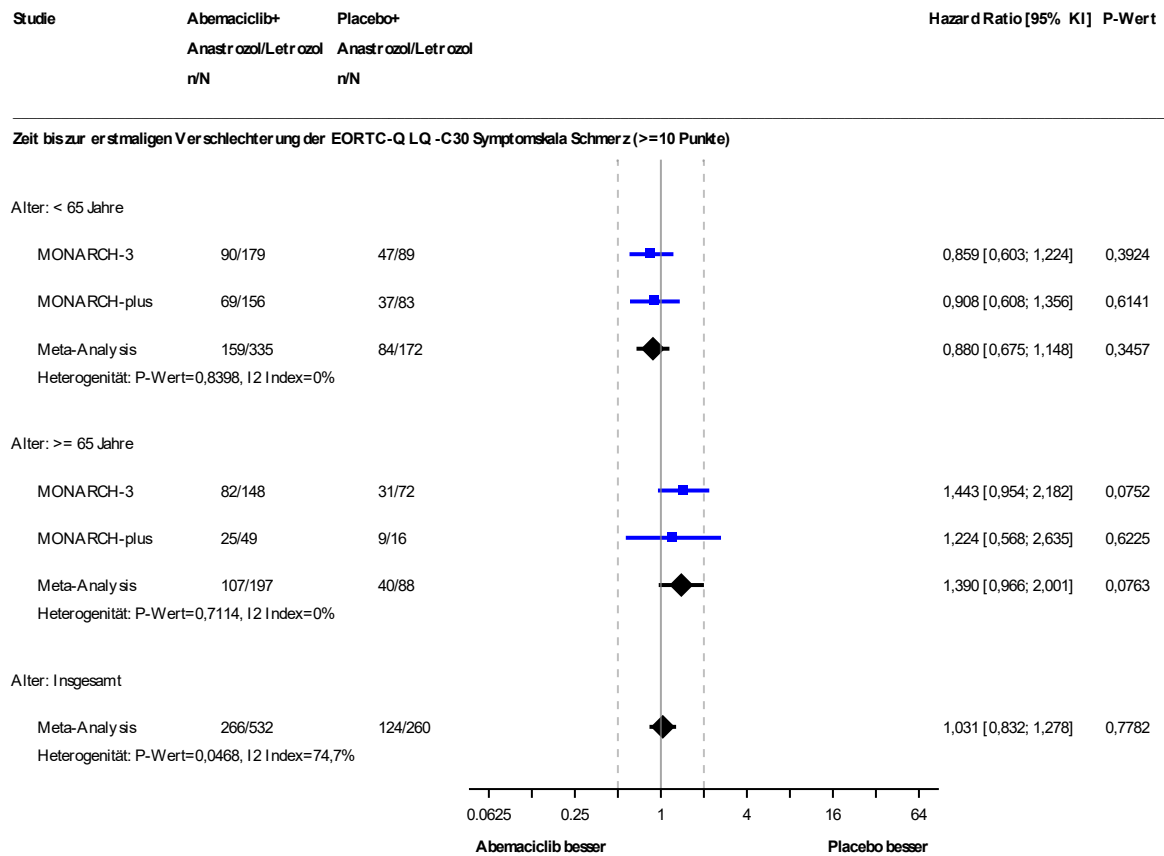
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte)



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-68: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



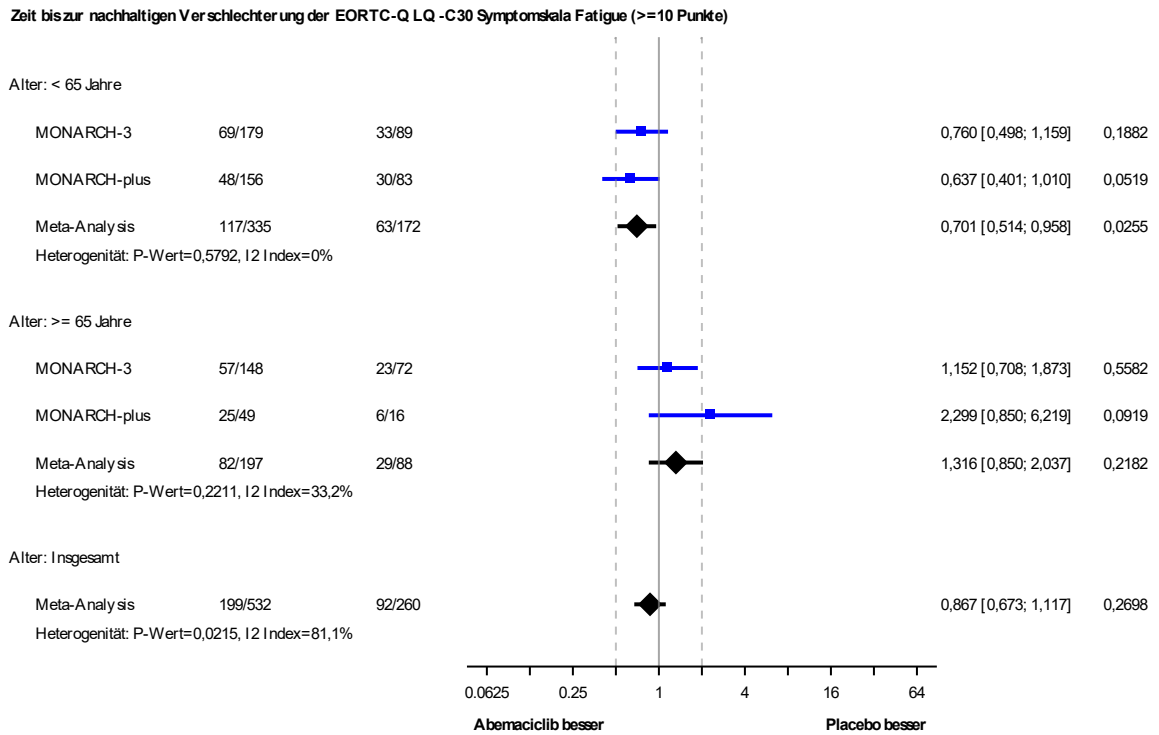
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-69: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)

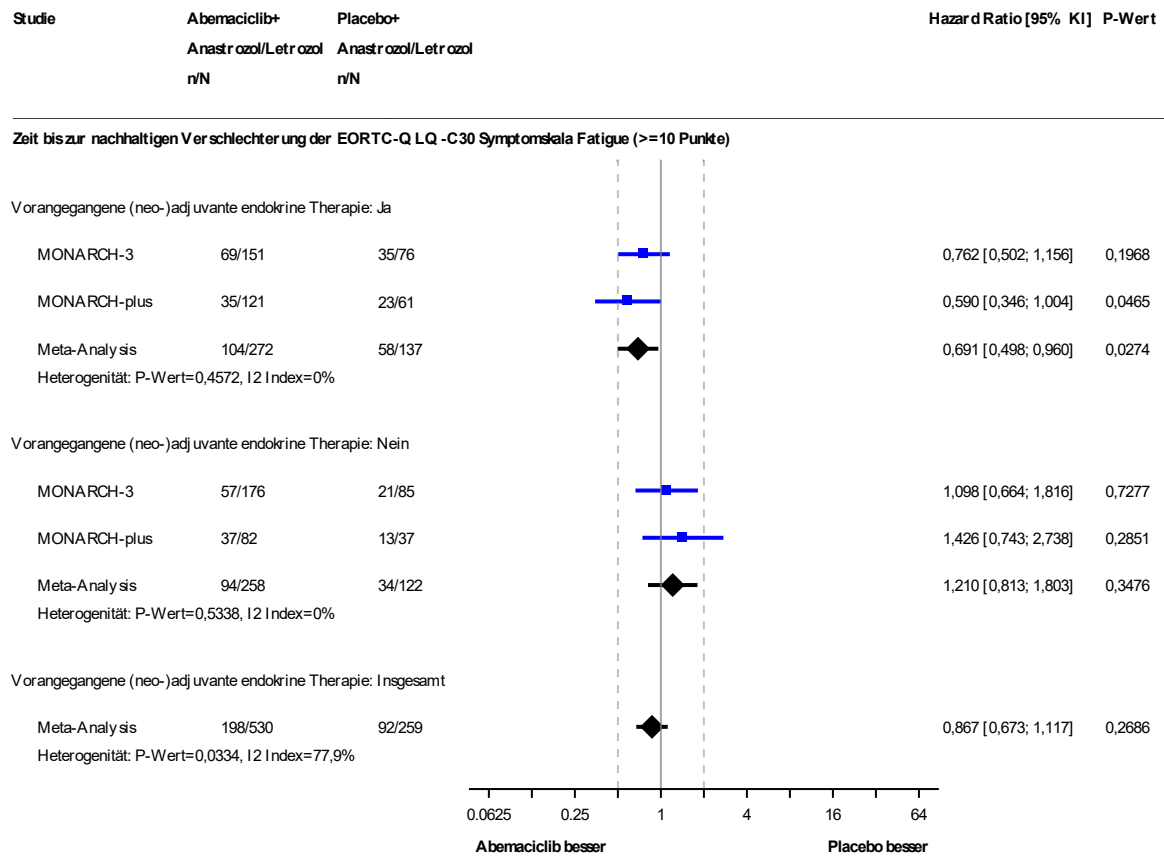
| Studie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N | Hazard Ratio [95% KI] | P-Wert |
|--------|--|--|-----------------------|--------|
|--------|--|--|-----------------------|--------|



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-70: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

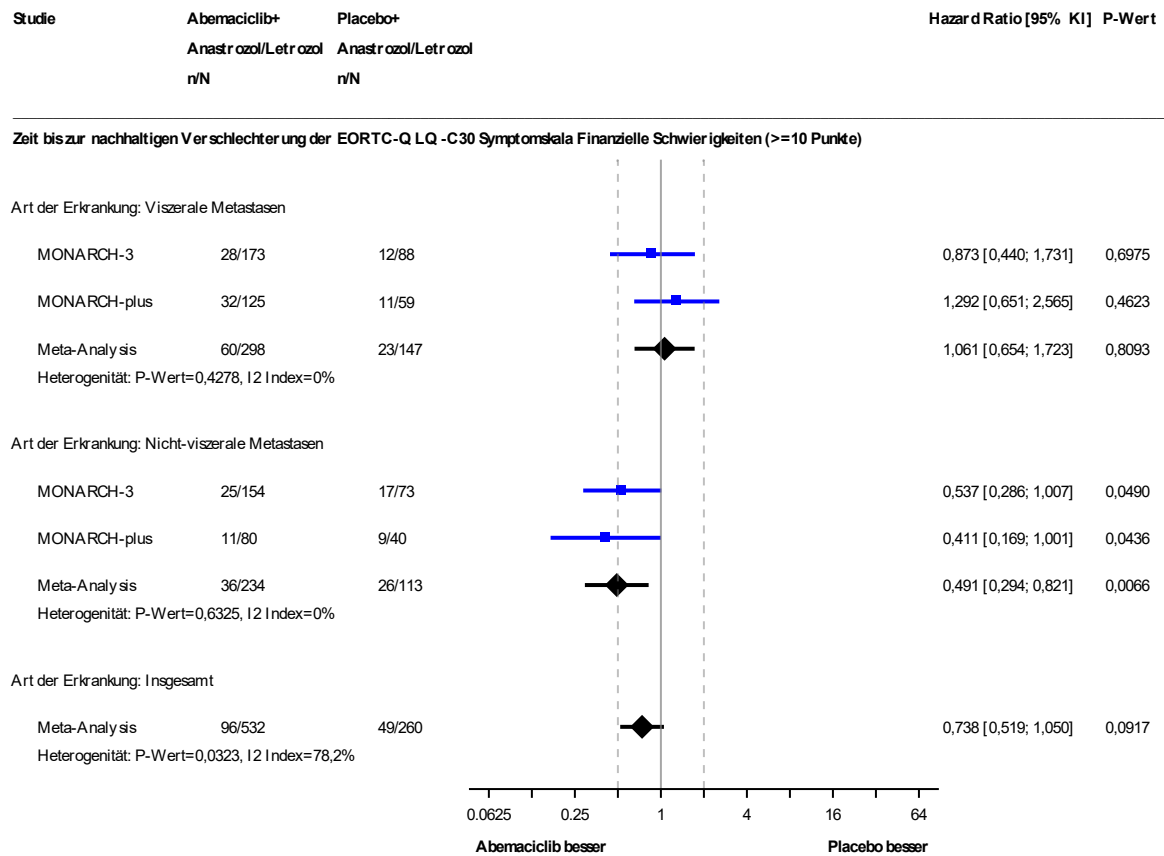
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-71: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

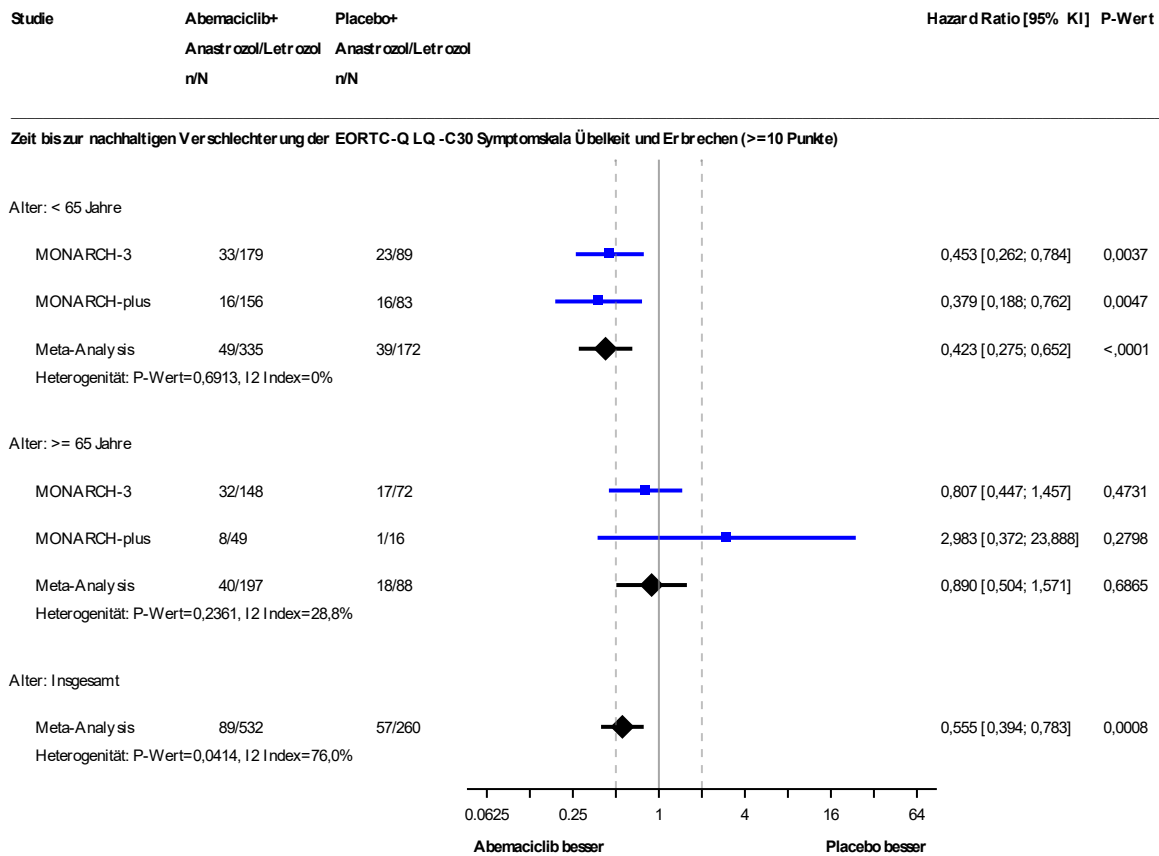
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-72: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

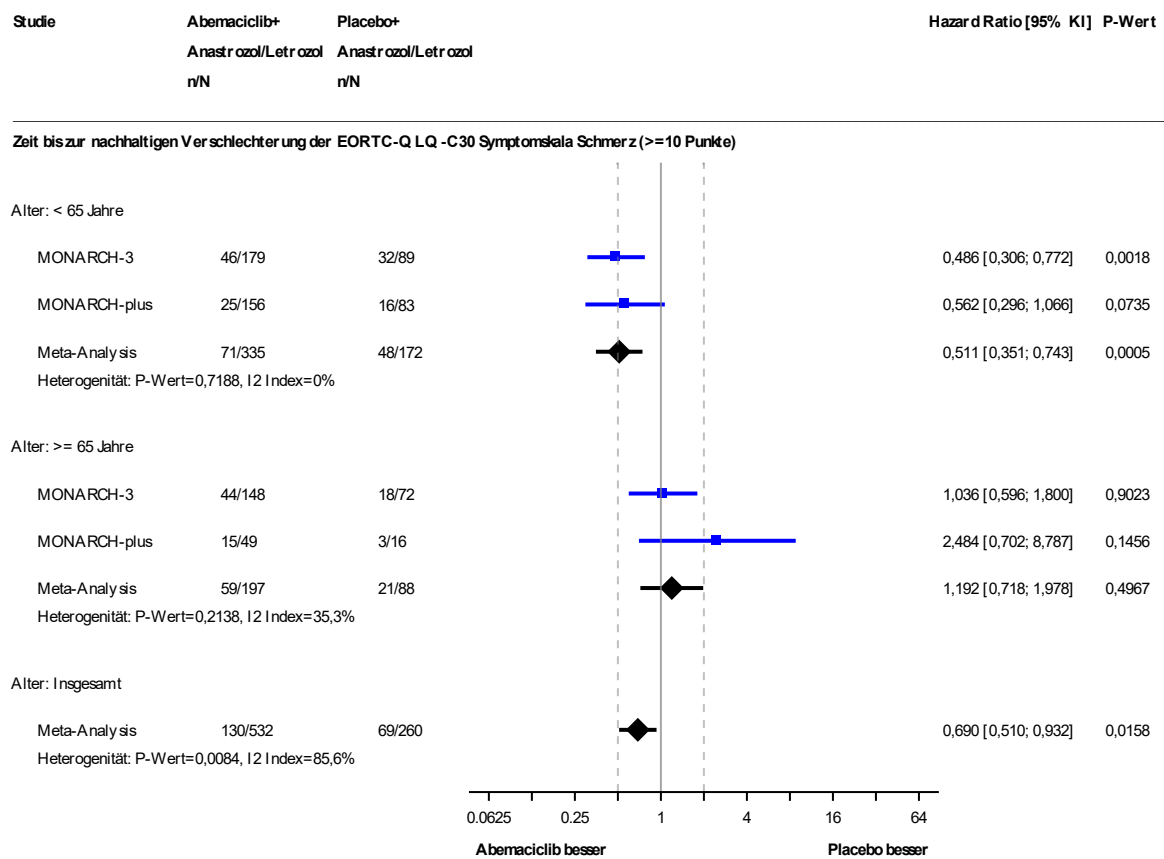
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-73: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-74: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-BR23 Symptomskalen

Für den Endpunkt Erstmalige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) war der p-Wert des Interaktionsterms in der Subgruppe NSAI zu Zyklus 1 in der Studie MONARCH-3 statistisch signifikant ($p=0,0052$). Für die MONARCH-plus Studie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen für Symptomatik - Erstmalige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Subgruppe | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| NSAI zu Zyklus 1 (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0052) | | | | | |
| Anastrozol | 5/62 (8,1) | 16,6 [3,72; NE] | 4/36 (11,1) | 2,7 [1,84; NE] | 0,04 [0,00; 0,41] <0,001 |
| Letrozol | 23/265 (8,7) | 4,2 [3,72; 17,56] | 8/125 (6,4) | 57,1 [1,94; NE] | 1,48 [0,66; 3,33] 0,328 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Nachhaltige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) war der p-Wert des Interaktionsterms in der Subgruppe NSAI zu Zyklus 1 in der Studie MONARCH-3 statistisch signifikant ($p=0,0135$). Für die MONARCH-plus Studie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen für Symptomatik - Nachhaltige Verschlechterung der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Belastung durch Haarausfall (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Subgruppe | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| NSAI zu Zyklus 1 (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0135) | | | | | |
| Anastrozol | 2/62 (3,2) | NE [3,72; NE] | 3/36 (8,3) | 2,7 [1,84; NE] | 0,13 [0,02; 0,80] 0,010 |
| Letrozol | 15/265 (5,7) | 42,2 [11,70; NE] | 6/125 (4,8) | 57,1 [5,62; NE] | 1,06 [0,40; 2,79] 0,912 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; | | | | | |
| n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; | | | | | |
| NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur | | | | | |
| Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“

Für den Endpunkt mBPI-sf, Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“, welcher in der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, gab es keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) war der p-Wert des Interaktionsterms in der Subgruppe Alter in der Studie MONARCH-3 statistisch signifikant ($p=0,0136$). Für die MONARCH-plus Studie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

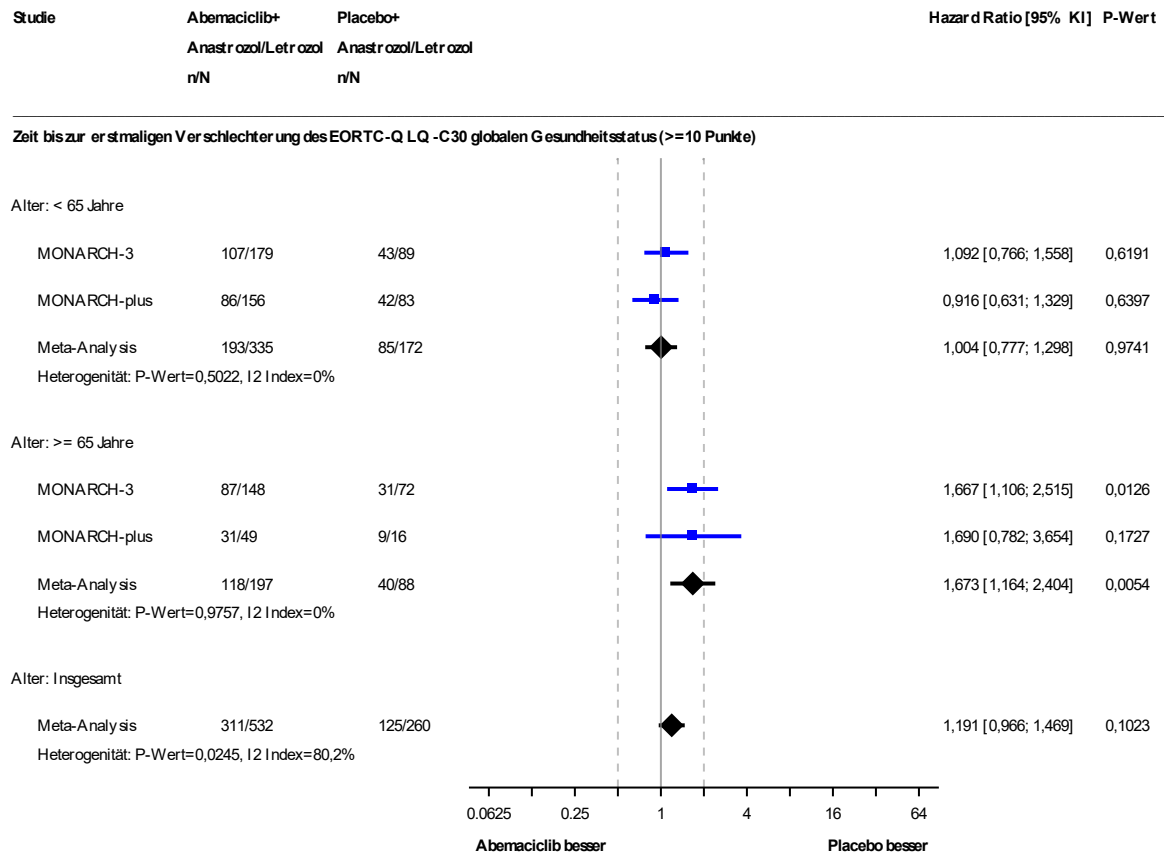
Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand - Nachhaltige Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-3

| Subgruppe | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol | | Placebo+ Anastrozol/Letrozol | | HR [95% KI] p-Wert ^b |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | n/N (%) | Mediane Ereigniszeit ^a | |
| Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0136) | | | | | |
| < 65 Jahre | 40/179 (22,3) | NE [69,50; NE] | 26/89 (29,2) | 34,9 [19,33; 67,59] | 0,49 [0,30; 0,82] 0,006 |
| ≥ 65 Jahre | 34/148 (23,0) | NE [56,42; NE] | 10/72 (13,9) | NE [NE; NE] | 1,58 [0,78; 3,21] 0,193 |
| Datenschnitt: 02. Juli 2021, Safety Population | | | | | |
| a: In Monaten. | | | | | |
| b: Aus Log-rank-Test. | | | | | |
| Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. | | | | | |
| EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala | | | | | |

In der Kategorie Alter <65 Jahre bestand gemessen anhand des HR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, hingegen zeigte sich in der Kategorie Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

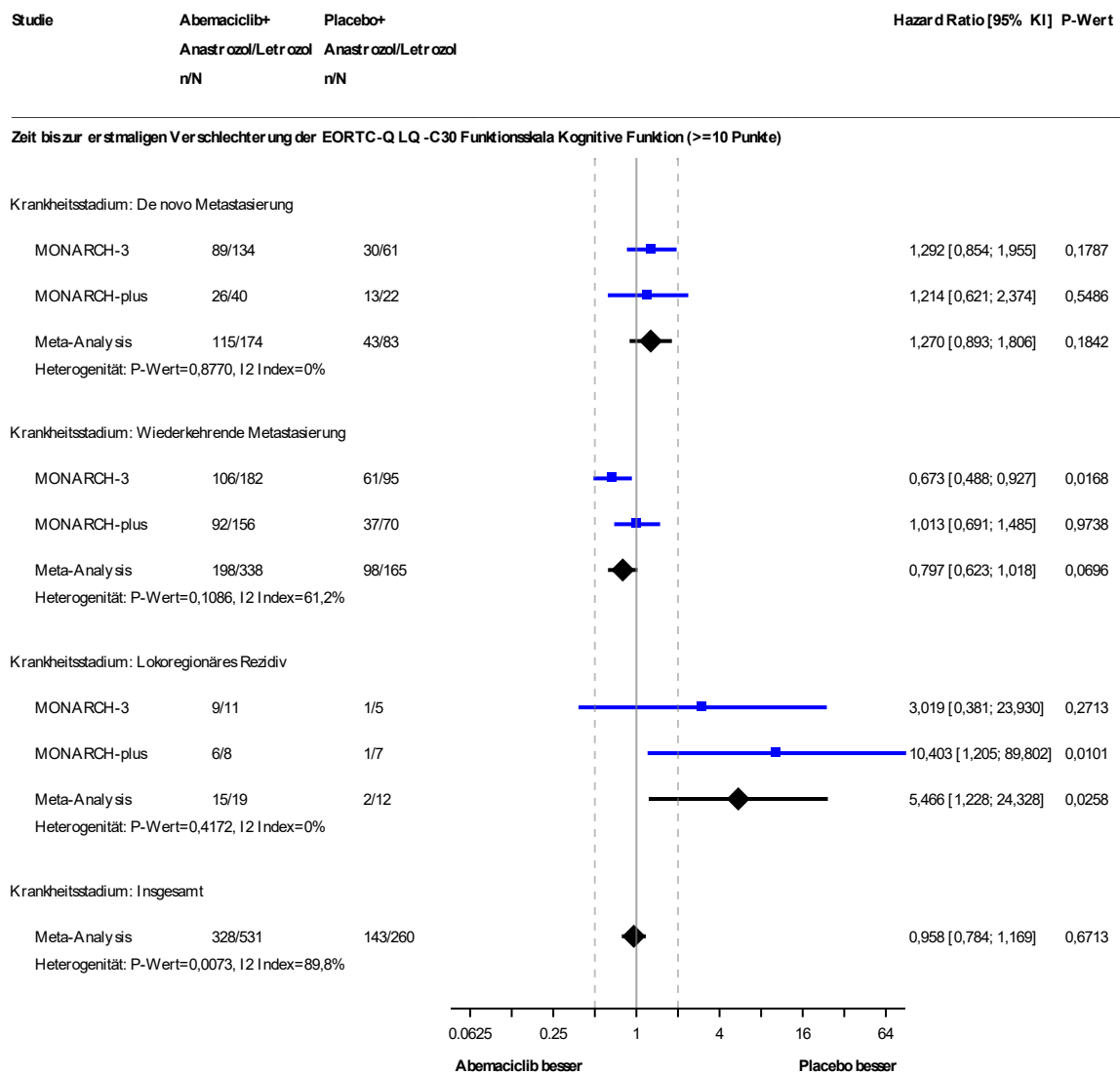
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-75: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

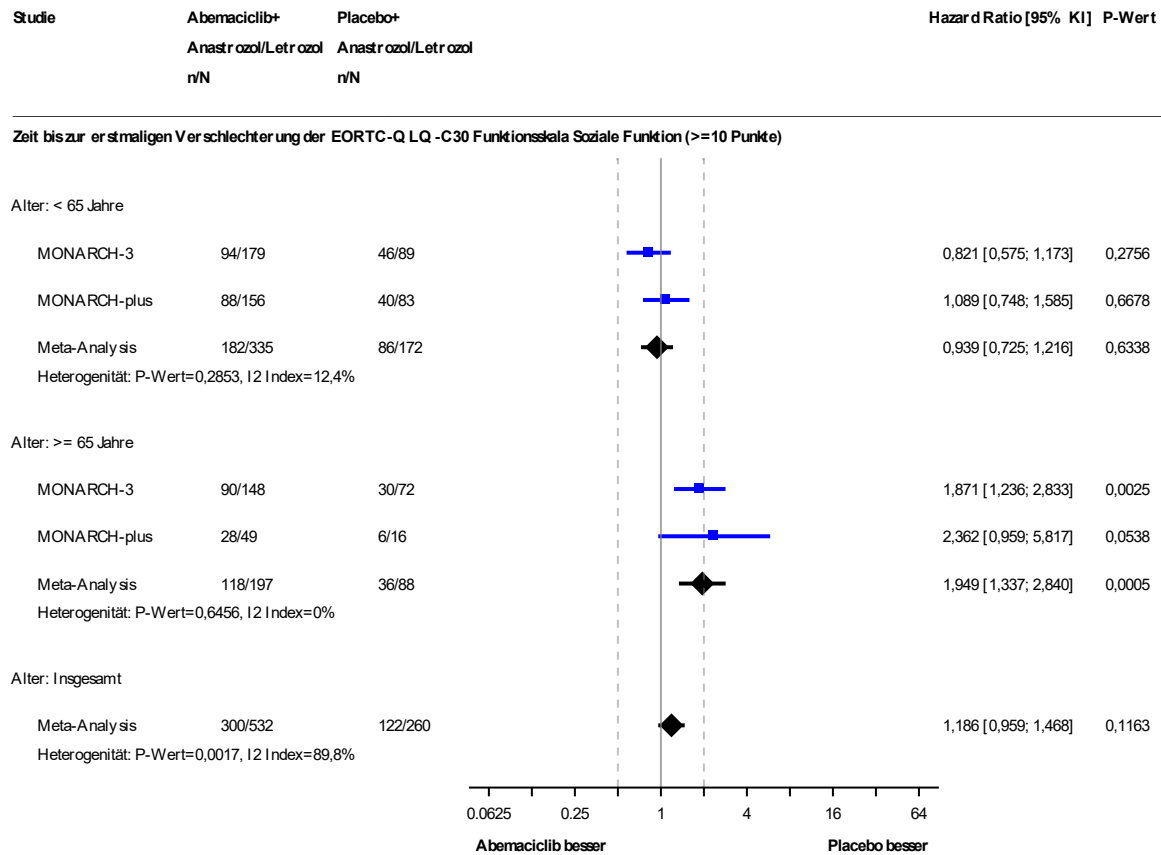
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-76: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

In der Kategorie Krankheitsstadium: Lokoregionäres Rezidiv bestand gemessen anhand des HR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. In den anderen Kategorien Krankheitsstadium: De novo Metastasierung und Wiederkehrende Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Auf Basis der geringen Patientinnenzahlen in der Kategorie Krankheitsstadium: Lokoregionäres Rezidiv wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

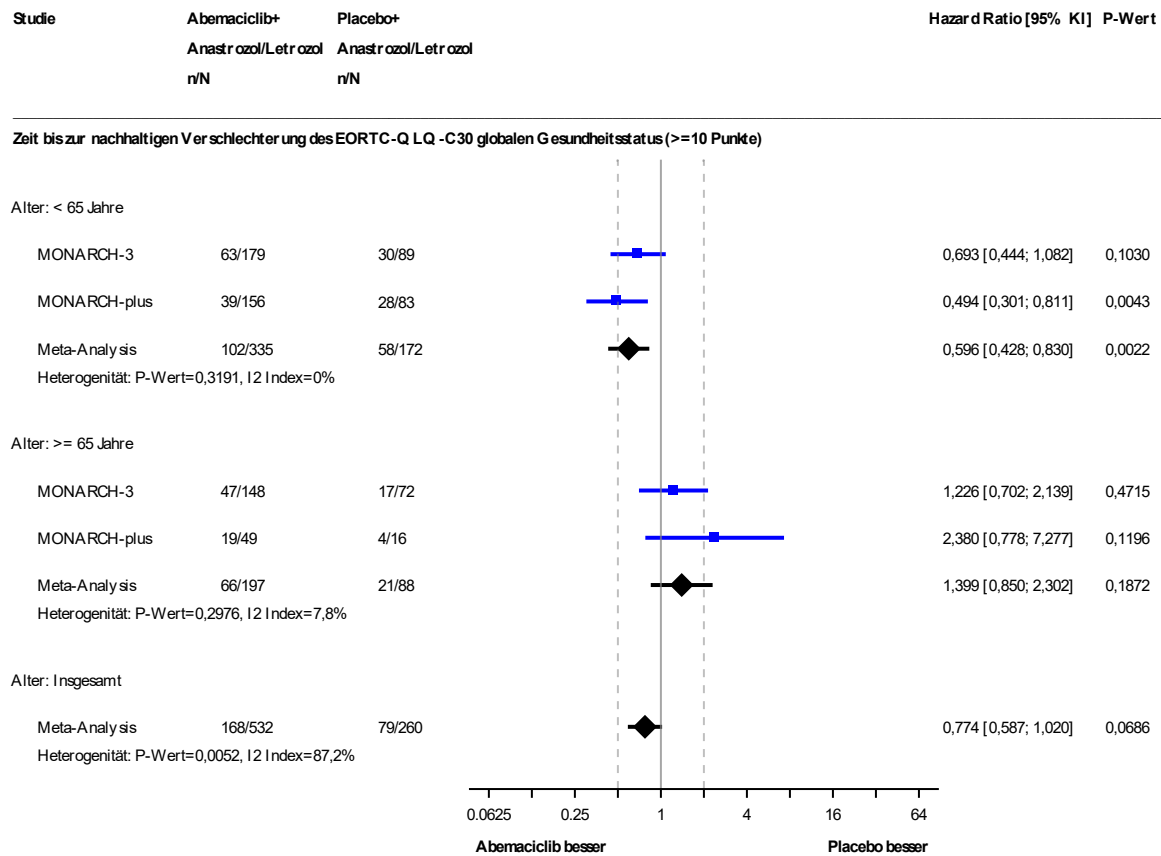


Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-77: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

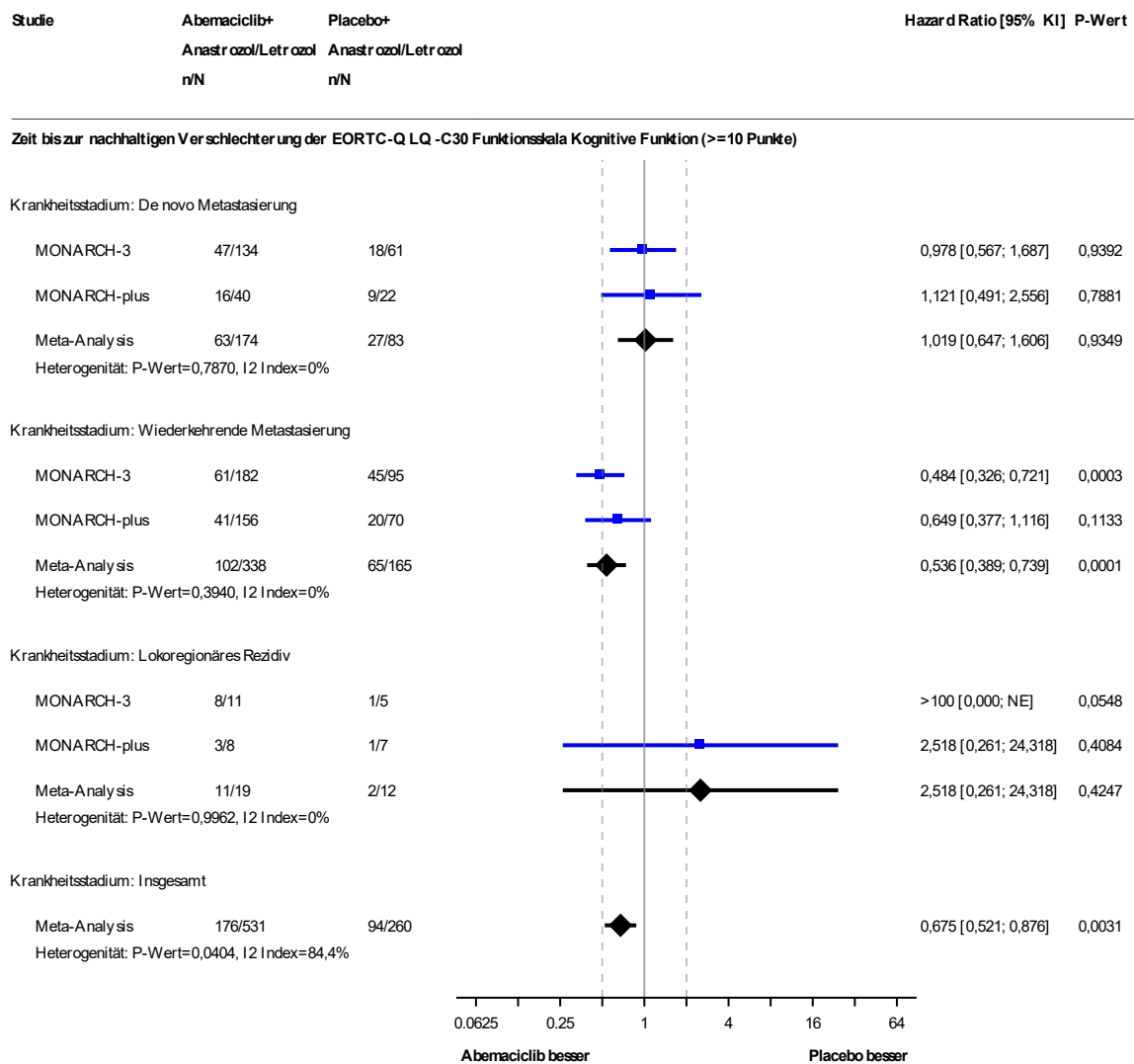
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand - Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-78: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

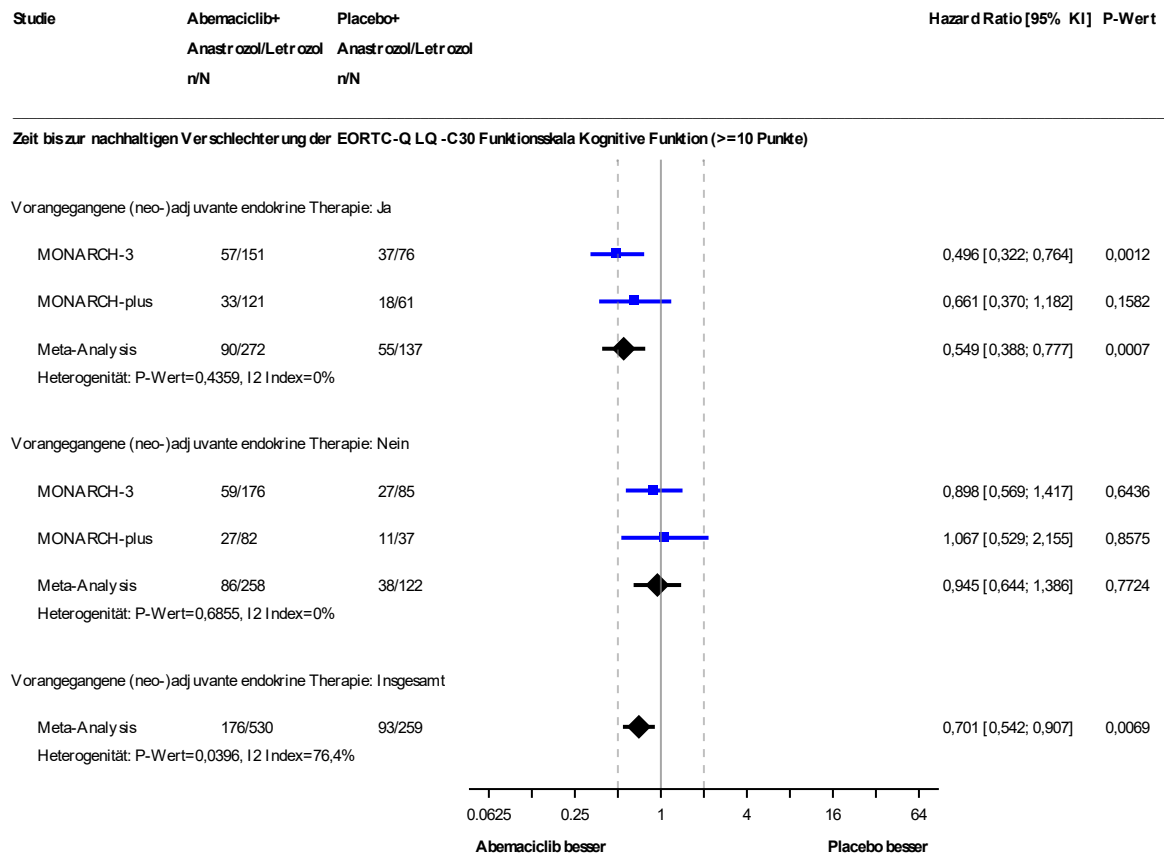
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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.

Abbildung 4-79: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

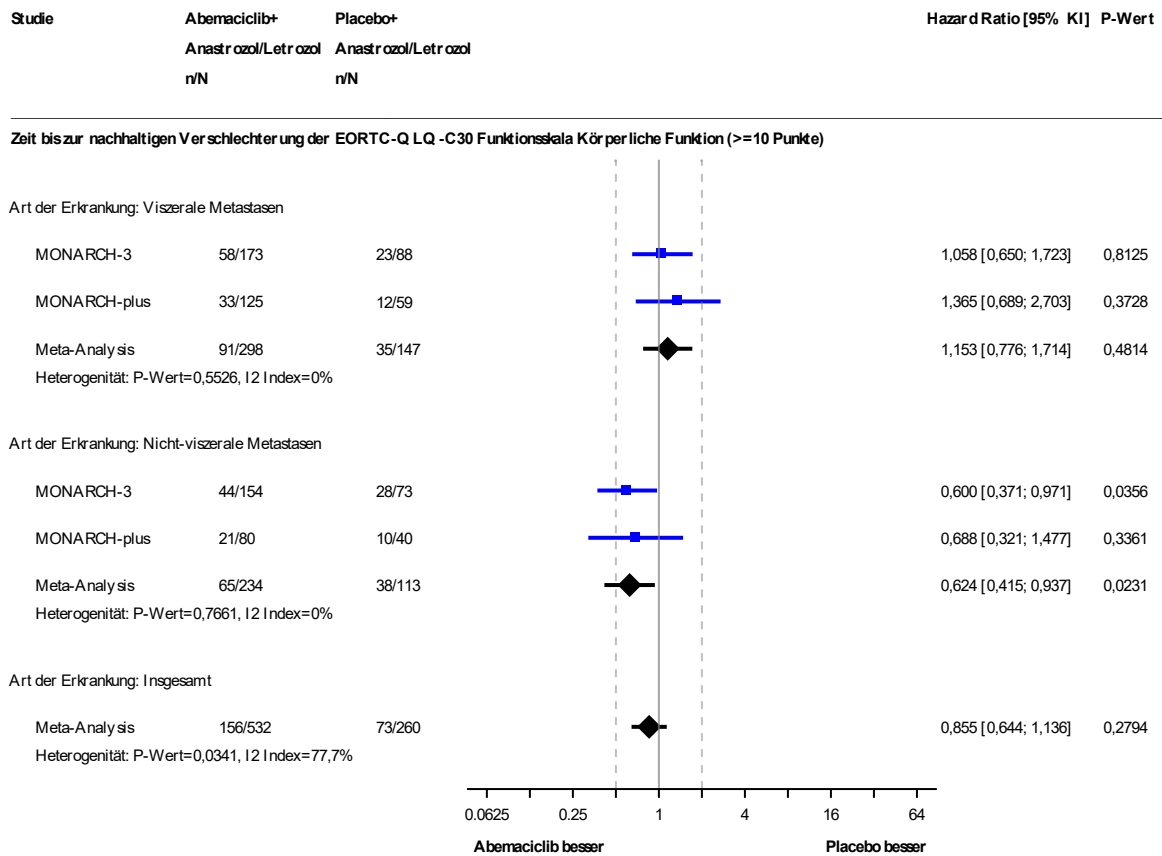
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-80: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

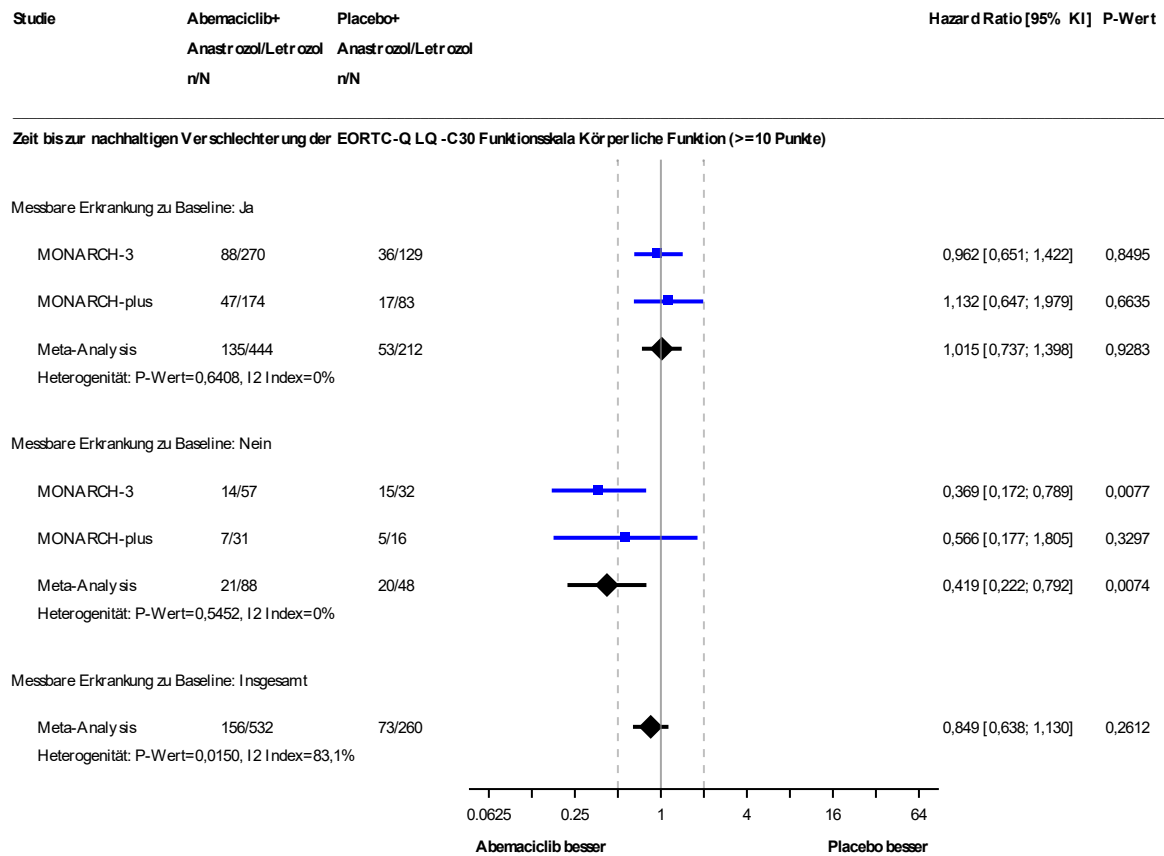
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind waren statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-81: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Art der Erkrankung Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

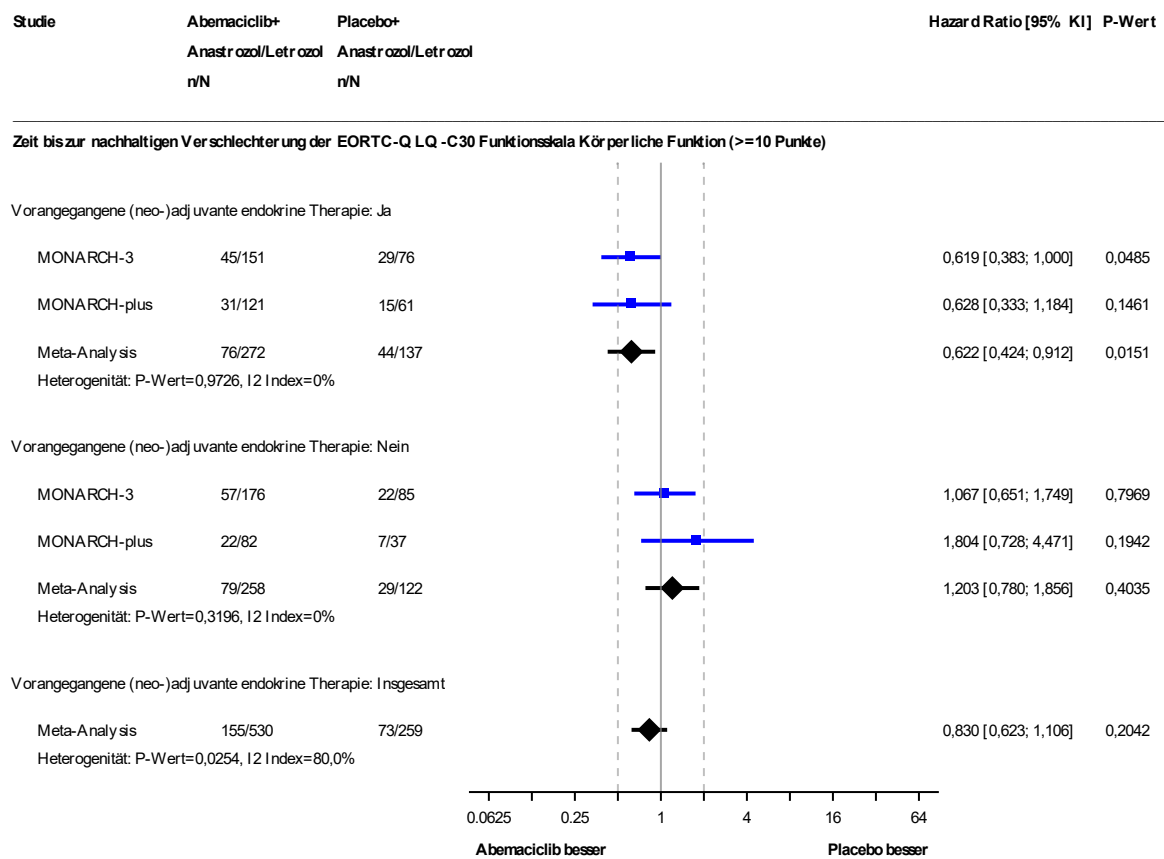
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-82: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

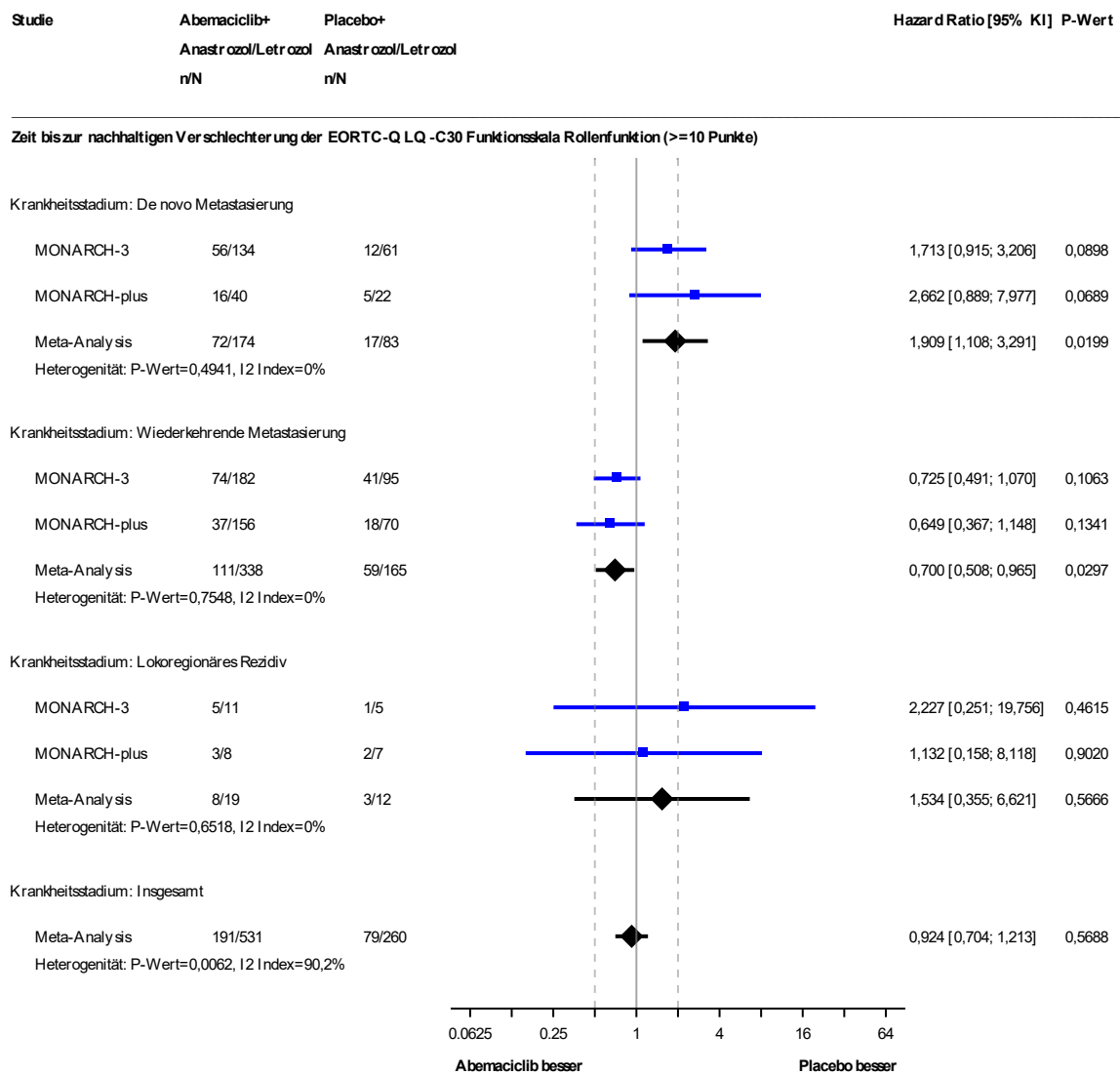
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-83: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

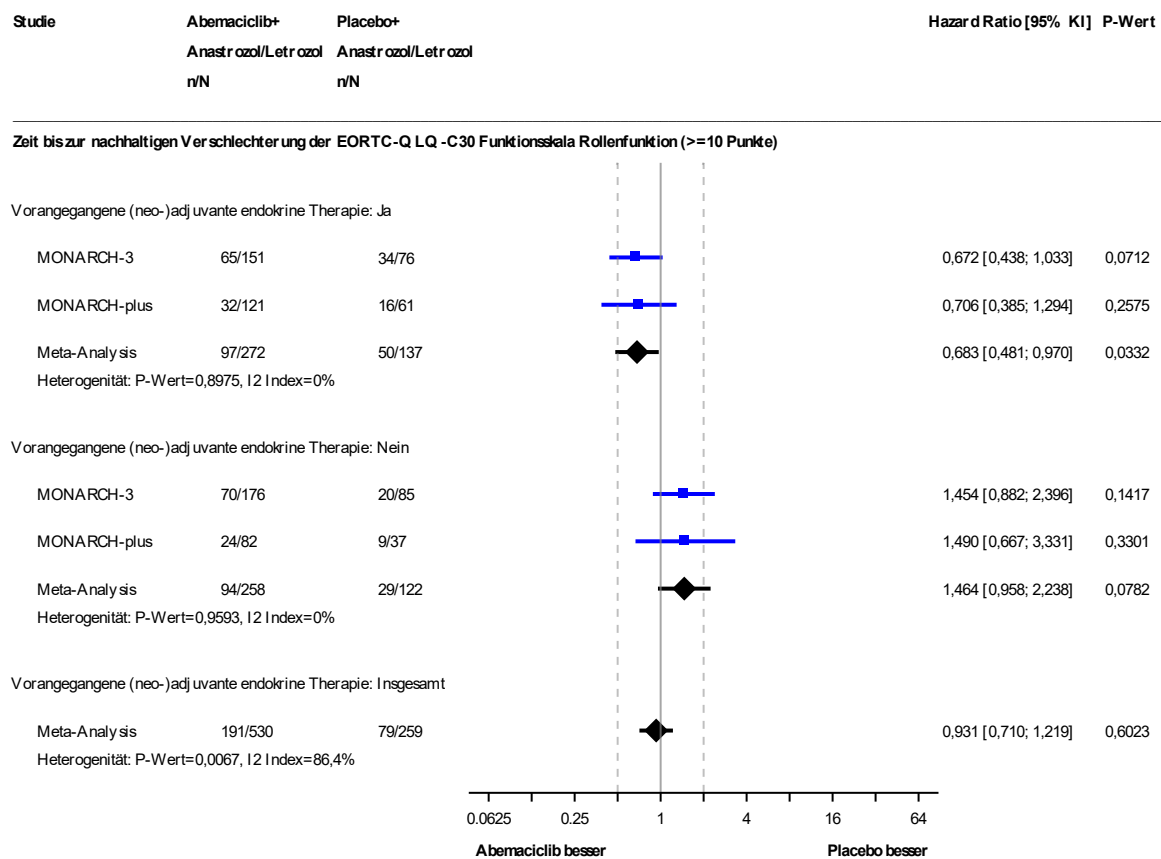
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

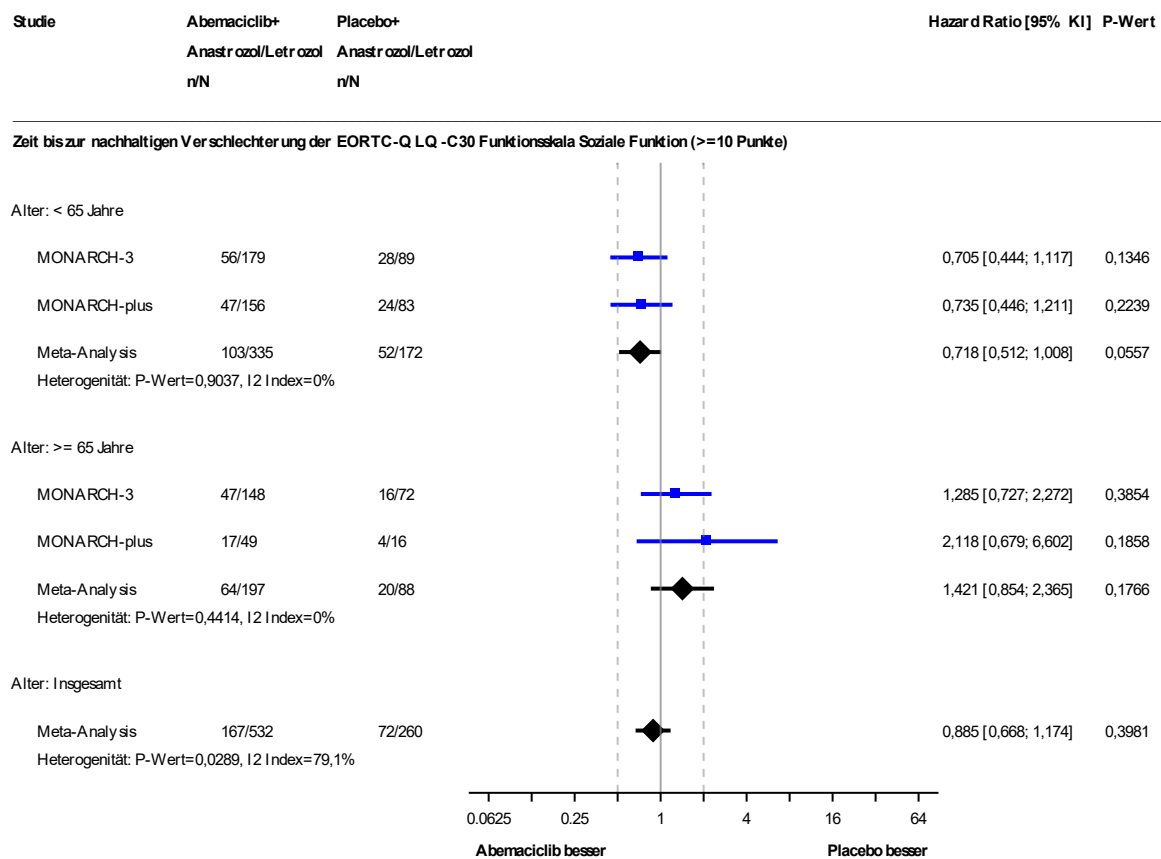
In den Kategorien Krankheitsstadium: De novo Metastasierung und Wiederkehrende Metastasierung bestand gemessen anhand des HR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, hingegen zeigte sich in der anderen Kategorie Krankheitsstadium: Lokoregionäres Rezidiv kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



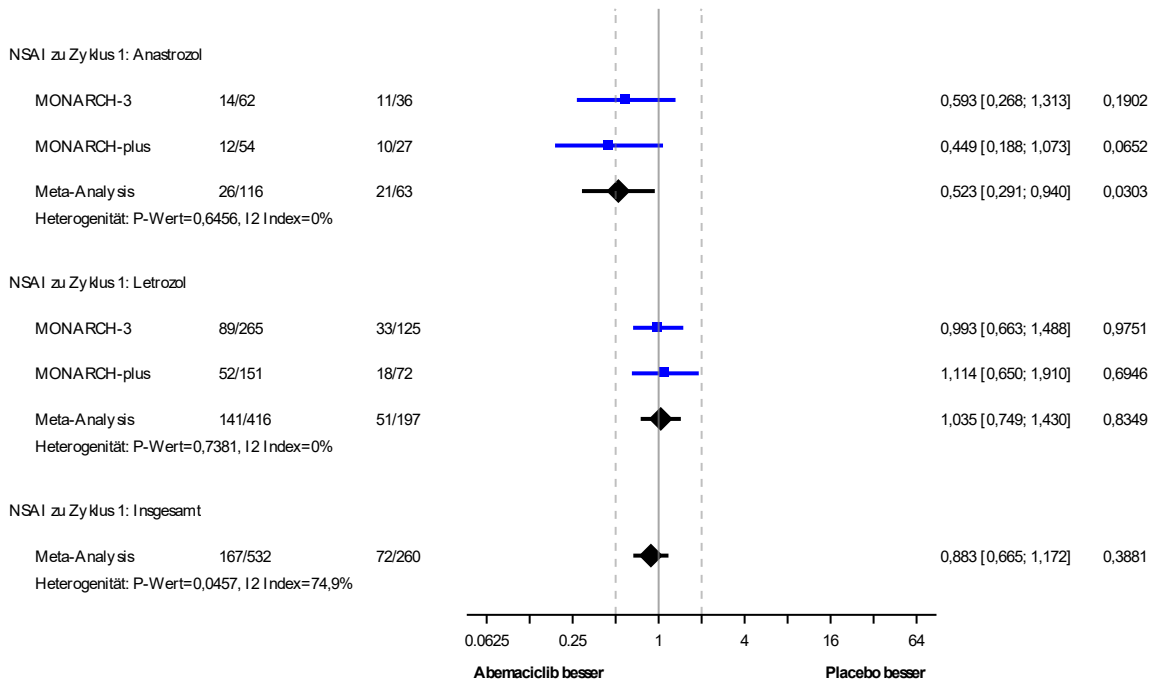
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

| Studie | Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol n/N | Placebo+ Anastrozol/Letrozol n/N | Hazard Ratio [95% KI] | P-Wert |
|--------|--|--|-----------------------|--------|
|--------|--|--|-----------------------|--------|

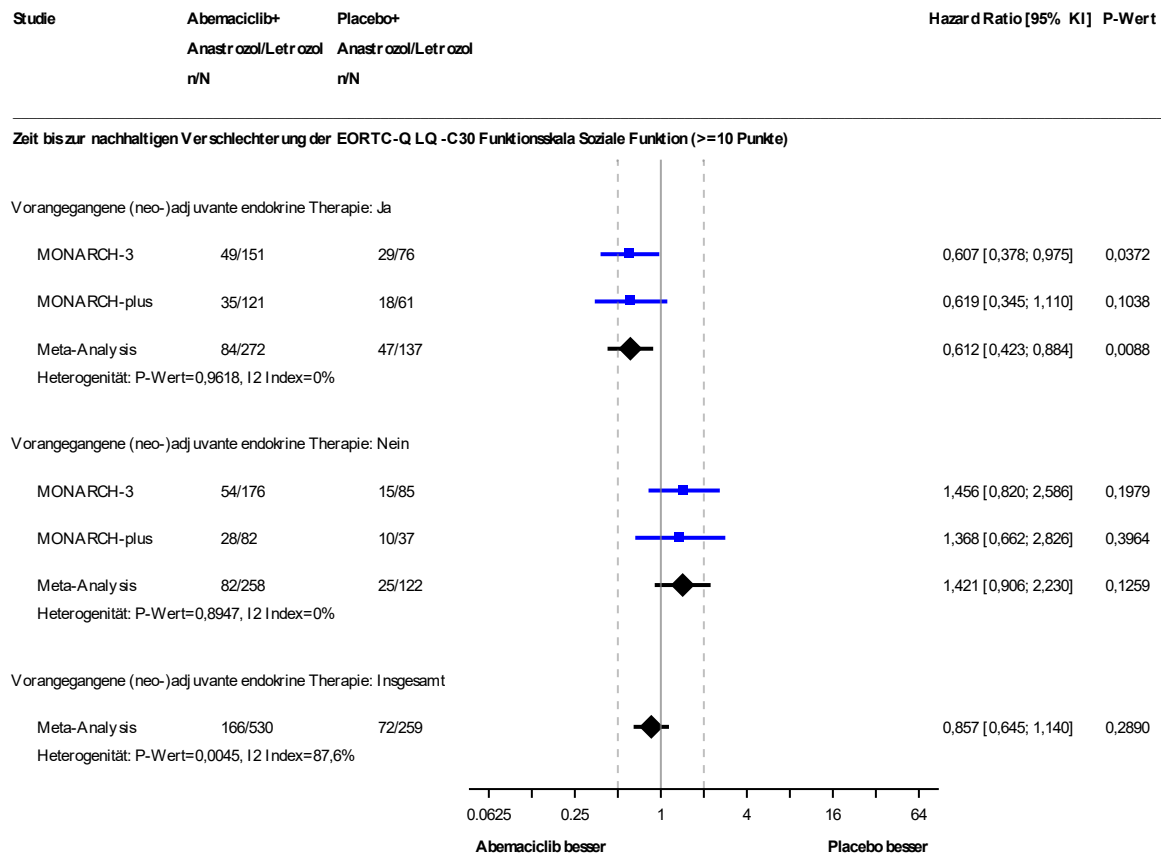
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte)



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NSAI: nichtsteroidaler Aromatasehemmer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

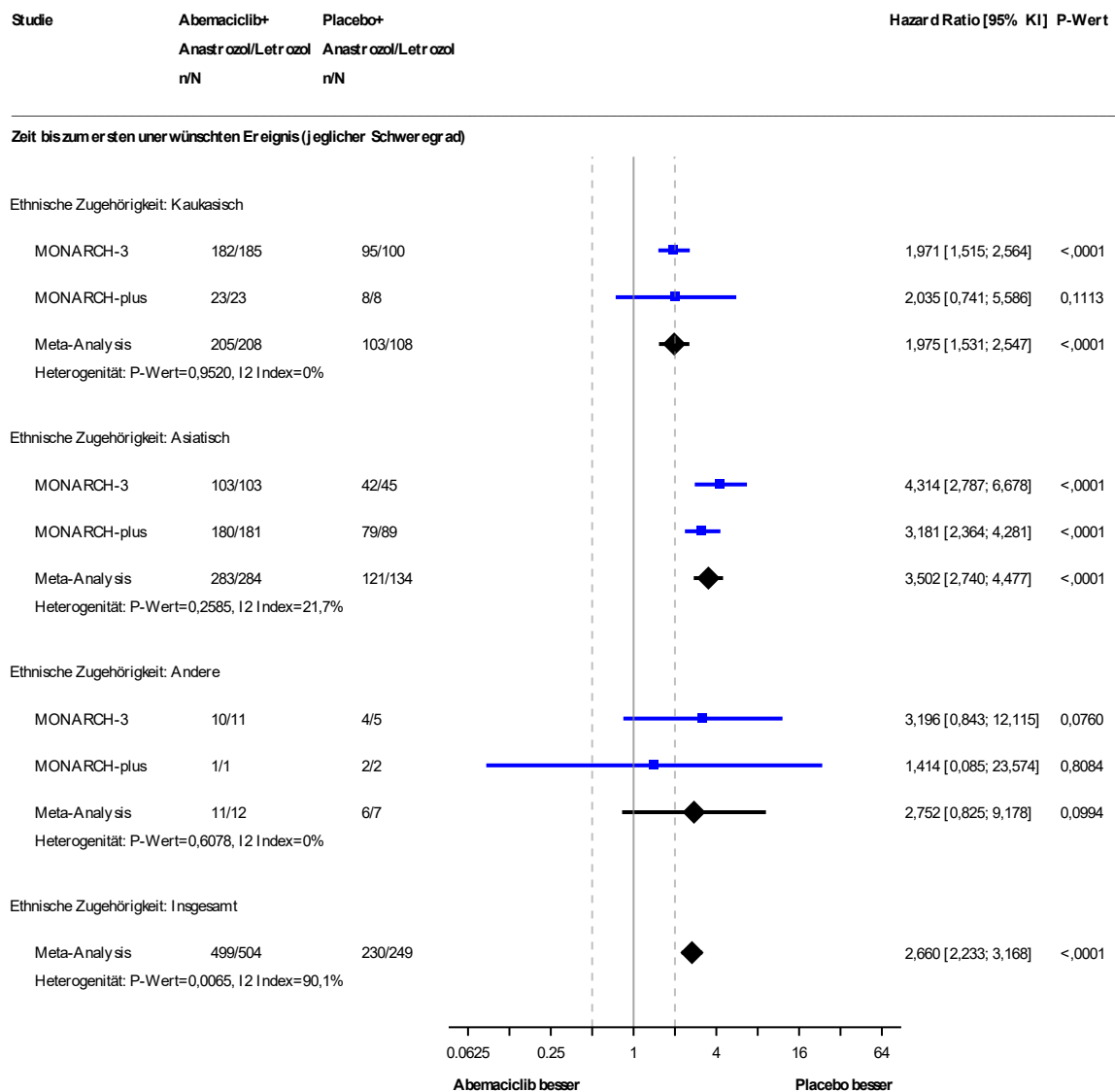
Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – ITT Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskalen

Für den Endpunkt EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen, welcher in der Studie MONARCH-3 erhoben wurde, gab es keine interagierenden Subgruppen.

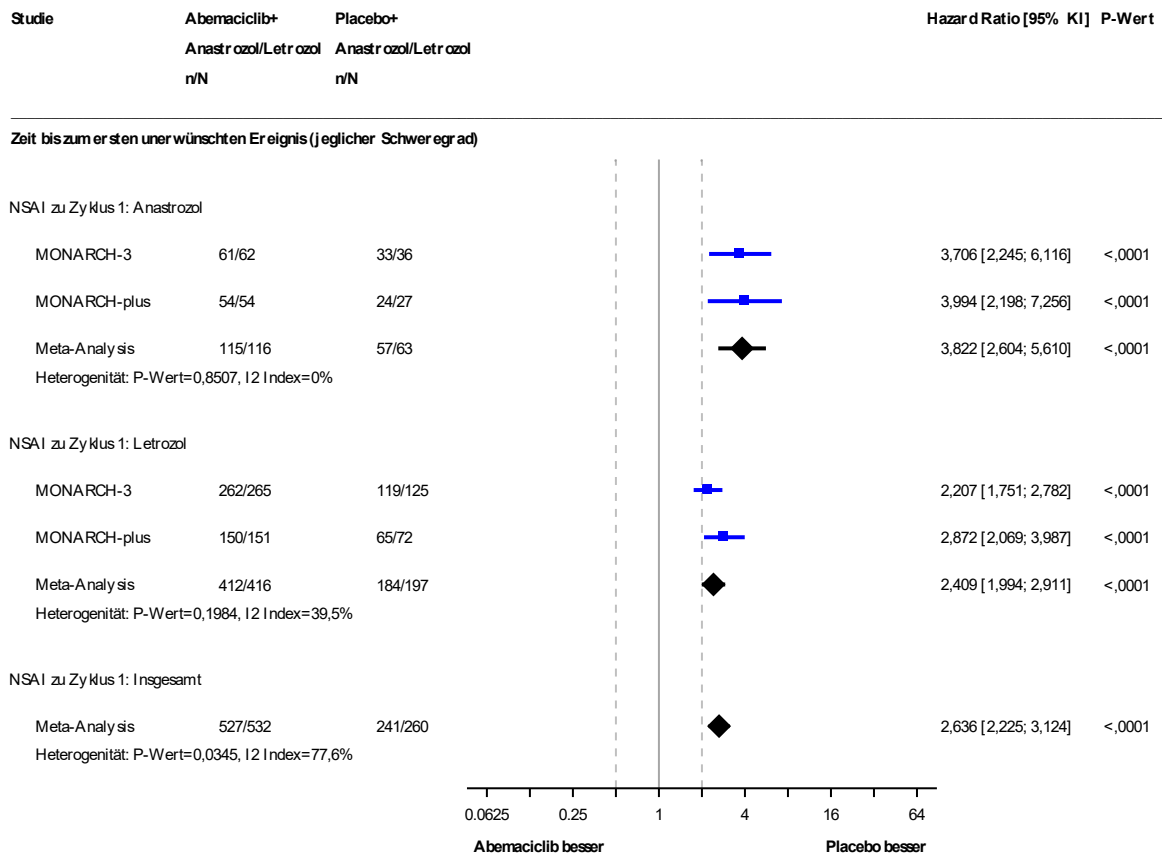
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

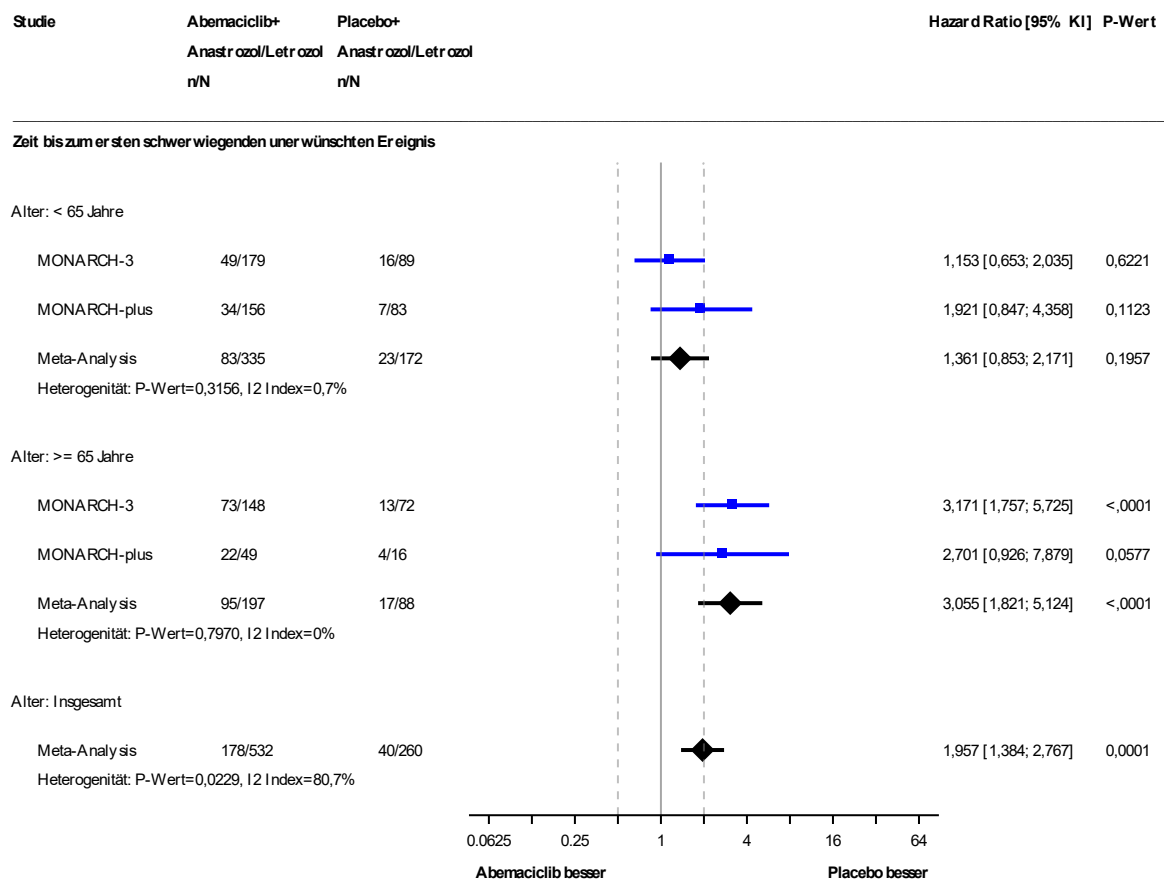
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NSAI: nichtsteroidaler Aromatasehemmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

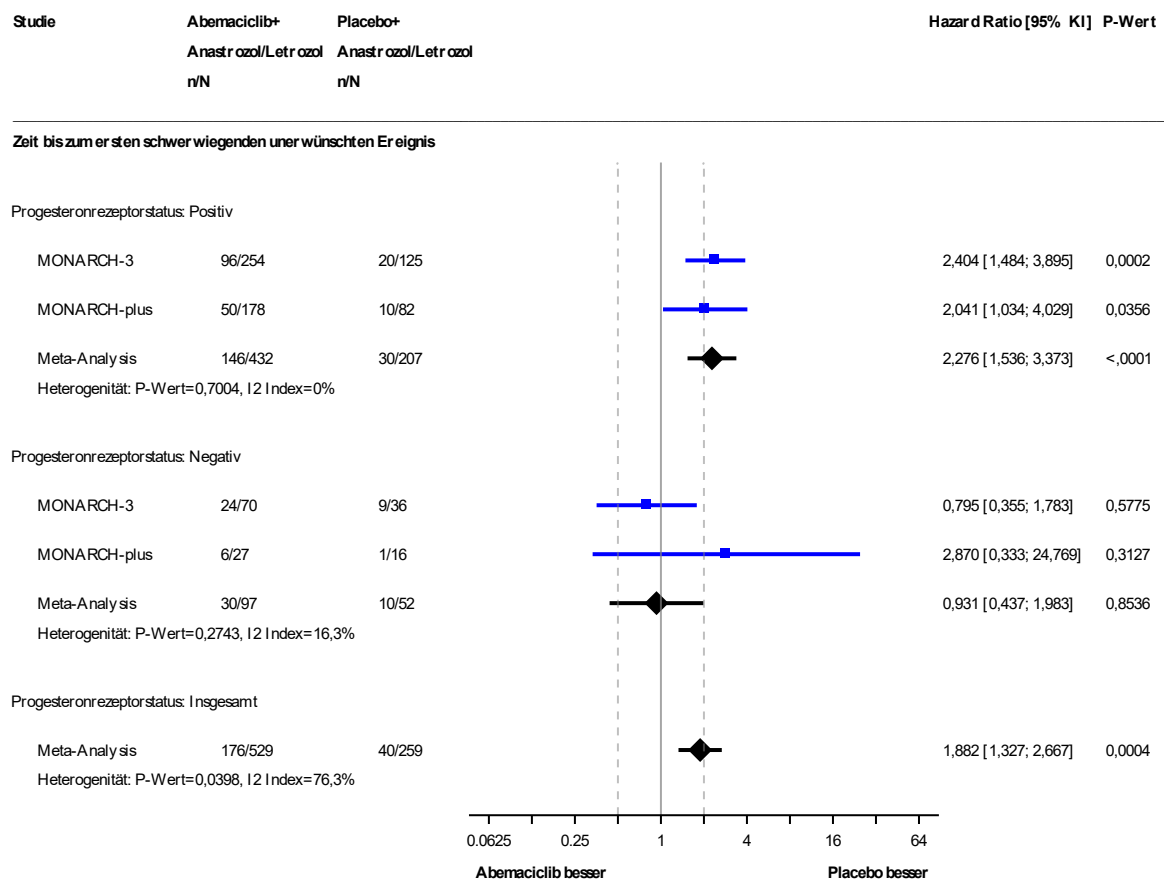
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

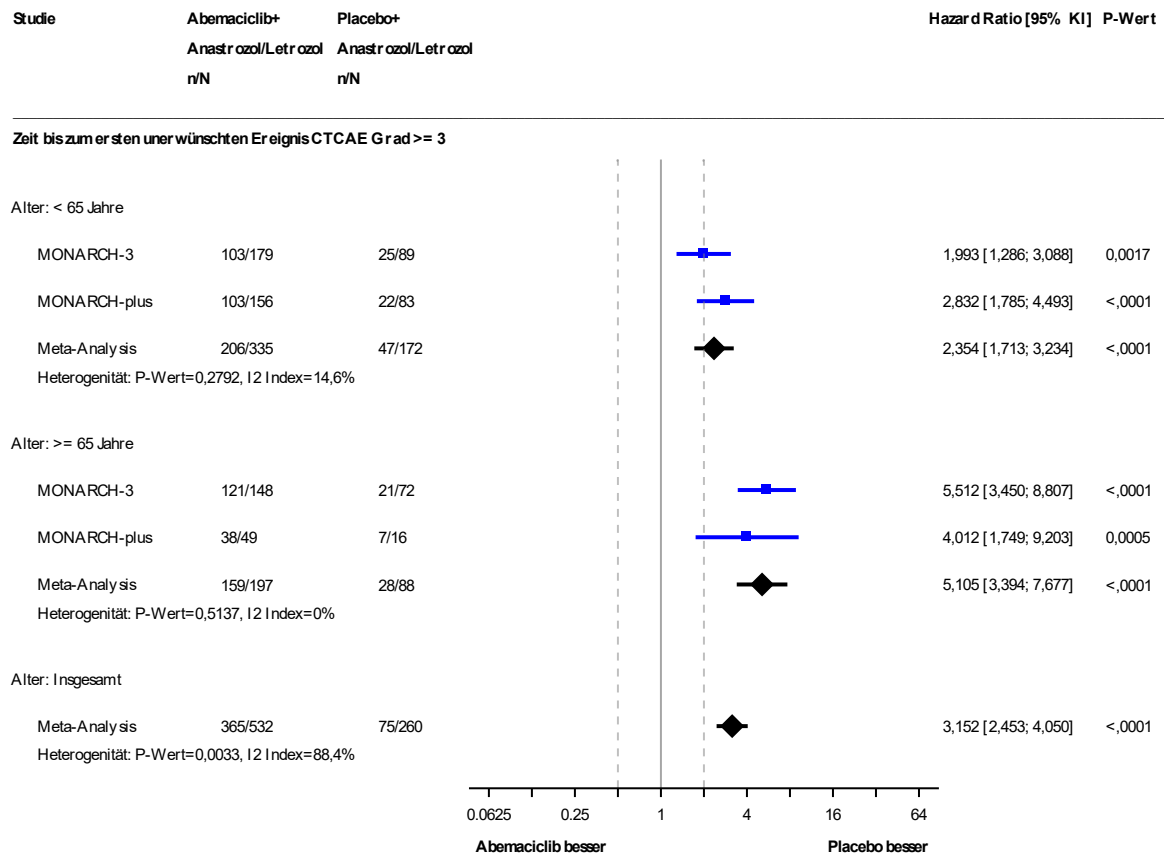
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

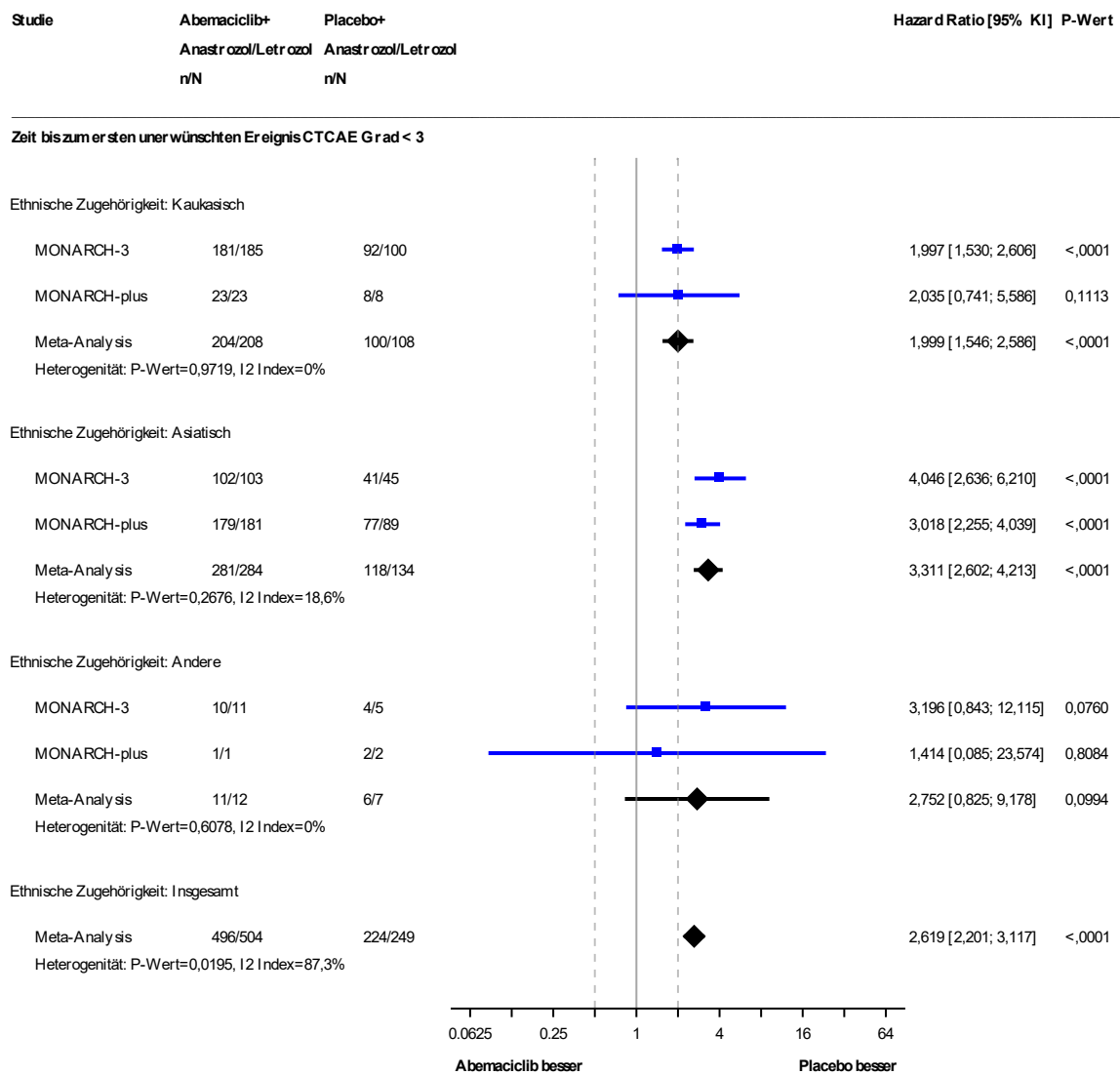
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

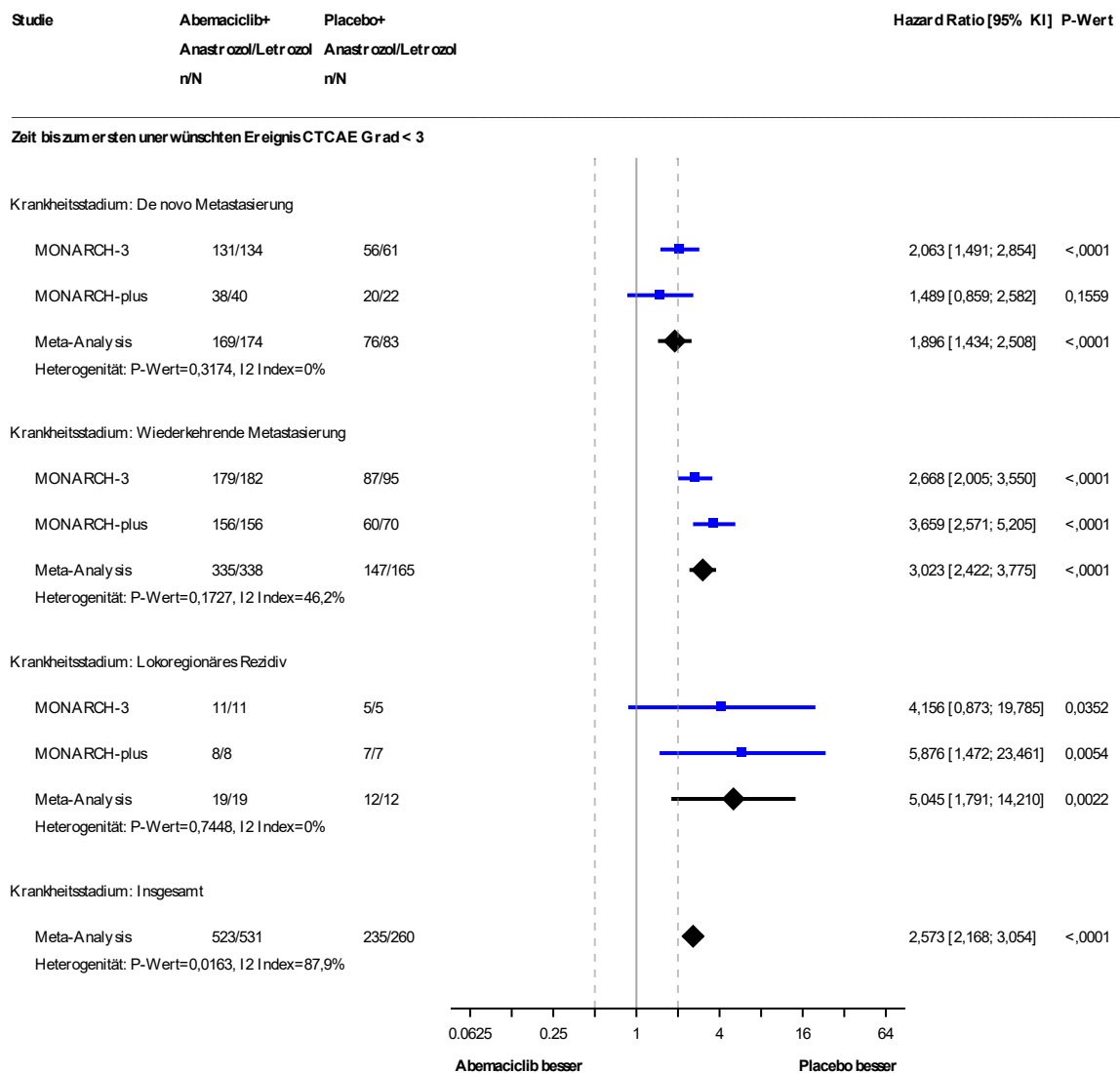
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

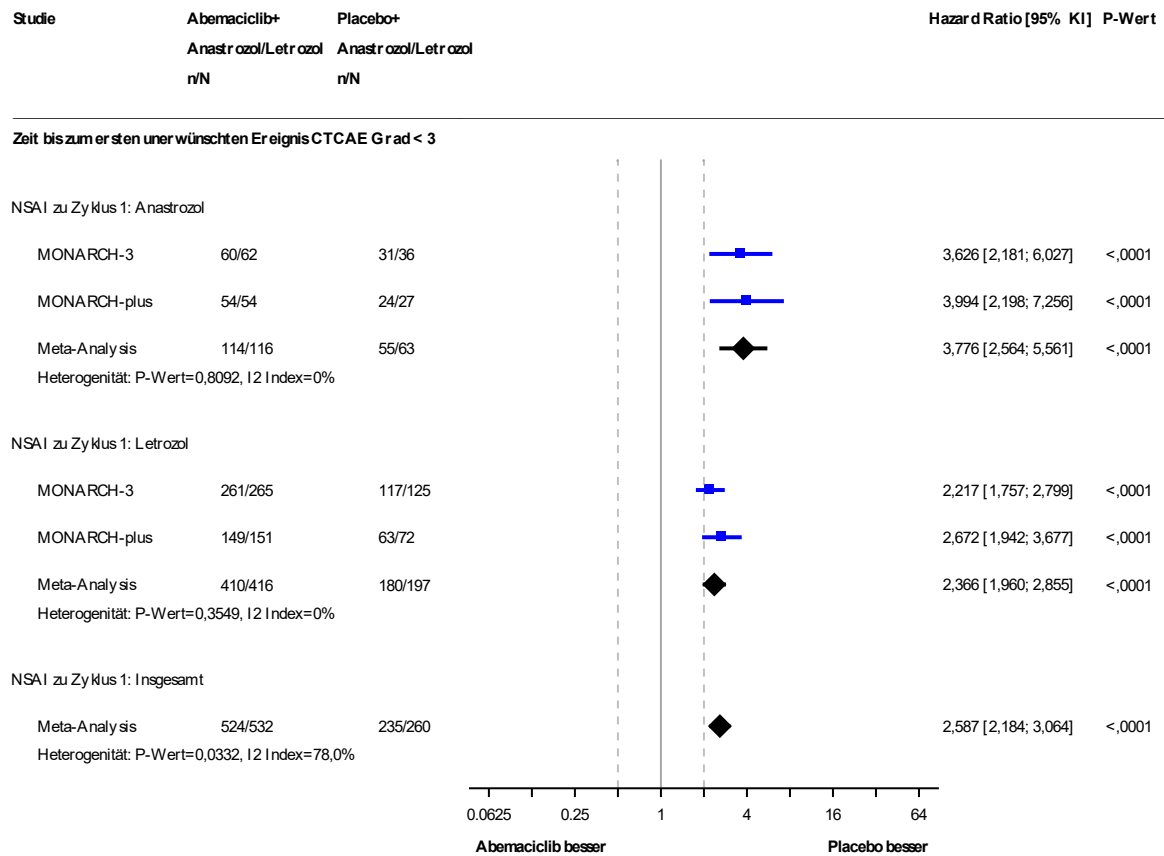
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3) ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

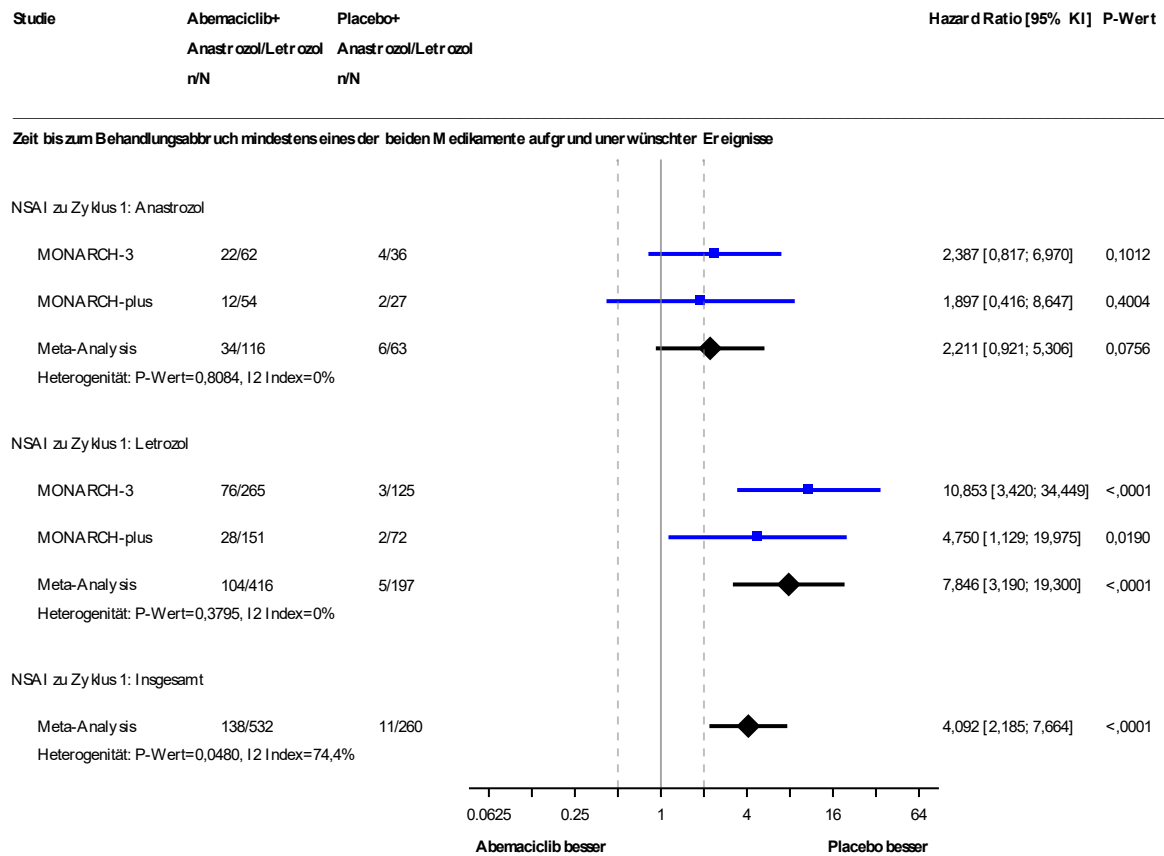
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3) ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NSAI: nichtsteroidaler Aromatasehemmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1
Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3) ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NSAI: nichtsteroidaler Aromatasehemmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für NSAI zu Zyklus 1 Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

| Studie | Abemaciclib+ | Placebo+ | Hazard Ratio [95% KI] | P-Wert |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--------|
| | Anastrozol/Letrozol n/N | Anastrozol/Letrozol n/N | | |

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie

Krankheitsstadium: De novo Metastasierung

| | | | | |
|--|--------|------|------------------------|--------|
| MONARCH-3 | 61/134 | 2/61 | 16,859 [4,121; 68,974] | <,0001 |
| MONARCH-plus | 25/40 | 6/22 | 4,124 [1,663; 10,231] | 0,0011 |
| Meta-Analysis | 86/174 | 8/83 | 6,237 [2,906; 13,383] | <,0001 |
| Heterogenität: P-Wert=0,0997, I ² Index=63,1% | | | | |

Krankheitsstadium: Wiederkehrende Metastasierung

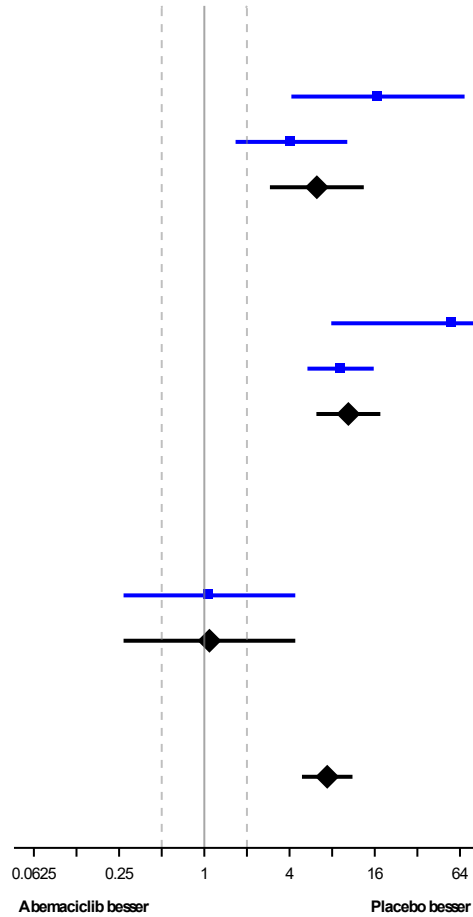
| | | | | |
|--|---------|--------|------------------------|--------|
| MONARCH-3 | 85/182 | 1/95 | 56,690 [7,895; > 100] | <,0001 |
| MONARCH-plus | 137/156 | 15/70 | 9,177 [5,352; 15,735] | <,0001 |
| Meta-Analysis | 222/338 | 16/165 | 10,416 [6,192; 17,522] | <,0001 |
| Heterogenität: P-Wert=0,0810, I ² Index=67,2% | | | | |

Krankheitsstadium: Lokoregionäres Rezidiv

| | | | | |
|---|-------|------|----------------------|--------|
| MONARCH-3 | 7/11 | 0/5 | > 100 [0,000; NE] | 0,0252 |
| MONARCH-plus | 4/8 | 4/7 | 1,086 [0,269; 4,392] | 0,9745 |
| Meta-Analysis | 11/19 | 4/12 | 1,086 [0,269; 4,392] | 0,9074 |
| Heterogenität: P-Wert=0,9959, I ² Index=0% | | | | |

Krankheitsstadium: Insgesamt

| | | | | |
|--|---------|--------|-----------------------|--------|
| Meta-Analysis | 319/531 | 28/260 | 7,384 [4,896; 11,135] | <,0001 |
| Heterogenität: P-Wert=0,0106, I ² Index=89,0% | | | | |

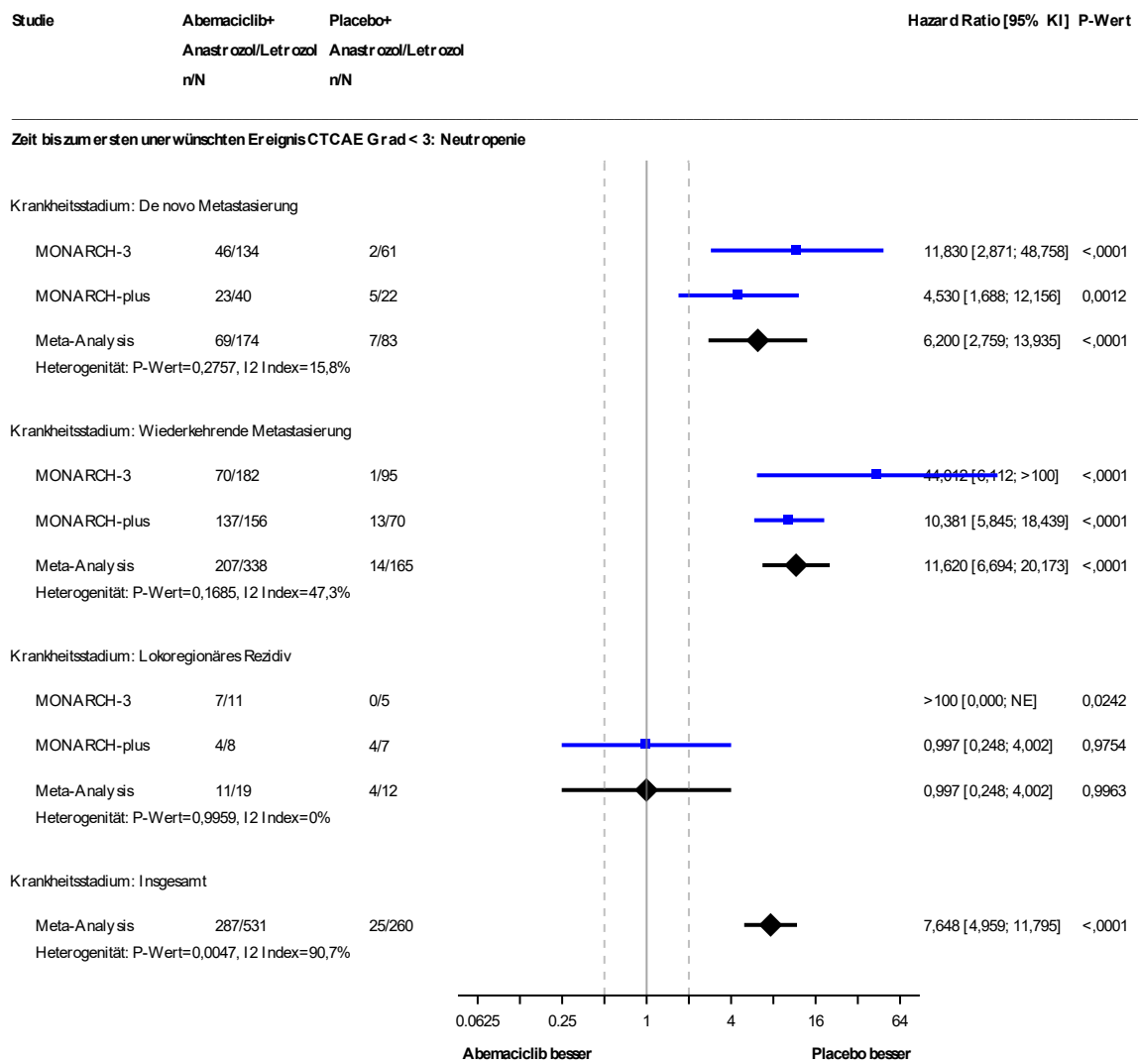


Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia.

Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): Neutropenie ist nicht bewertungsrelevant.

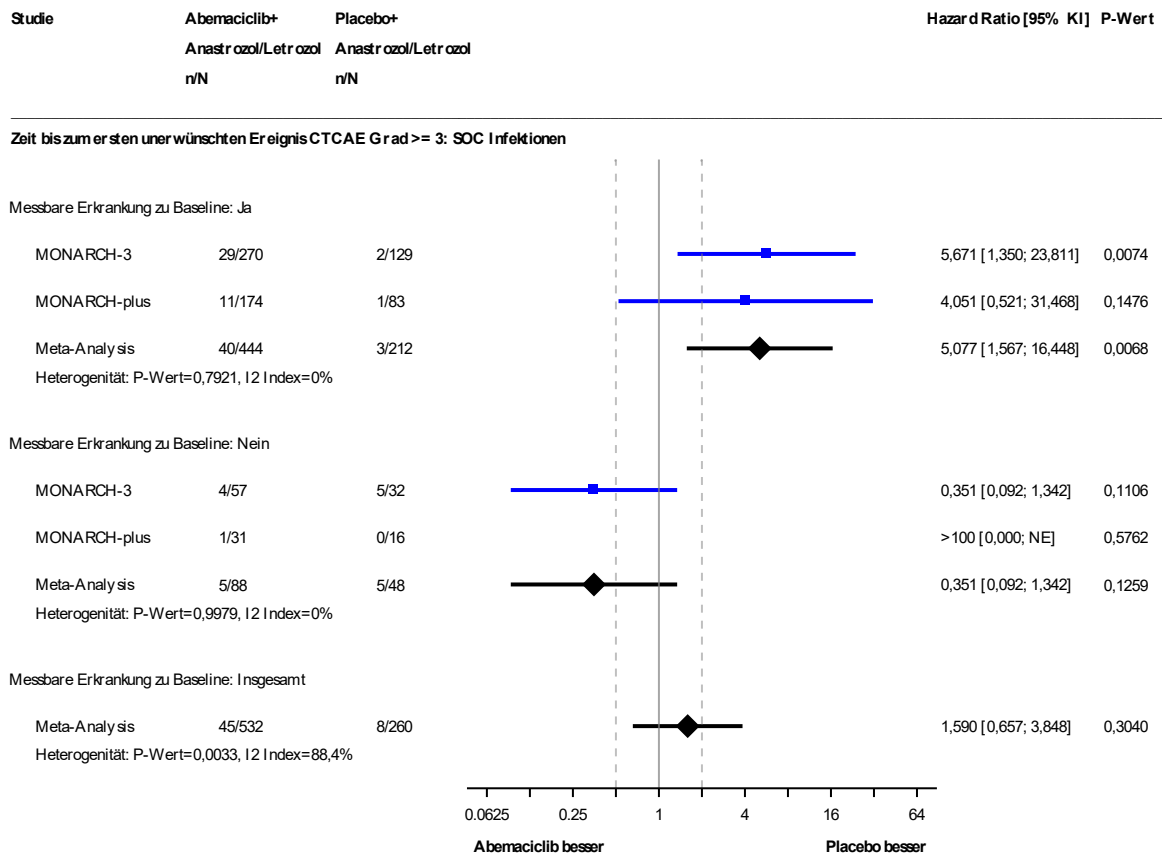


Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Neutropenie: PT Neutropenia, Febrile neutropenia.

Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad < 3): Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Krankheitsstadium Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

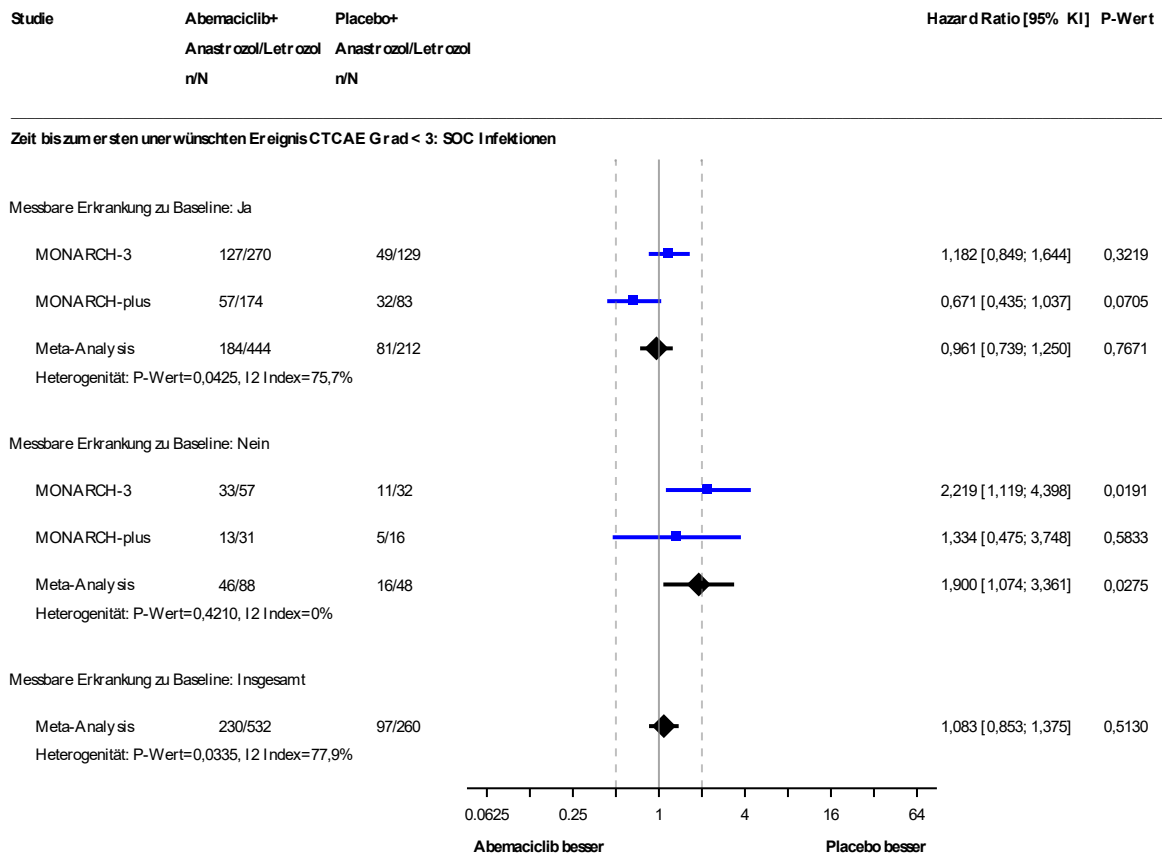
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): Neutropenie ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

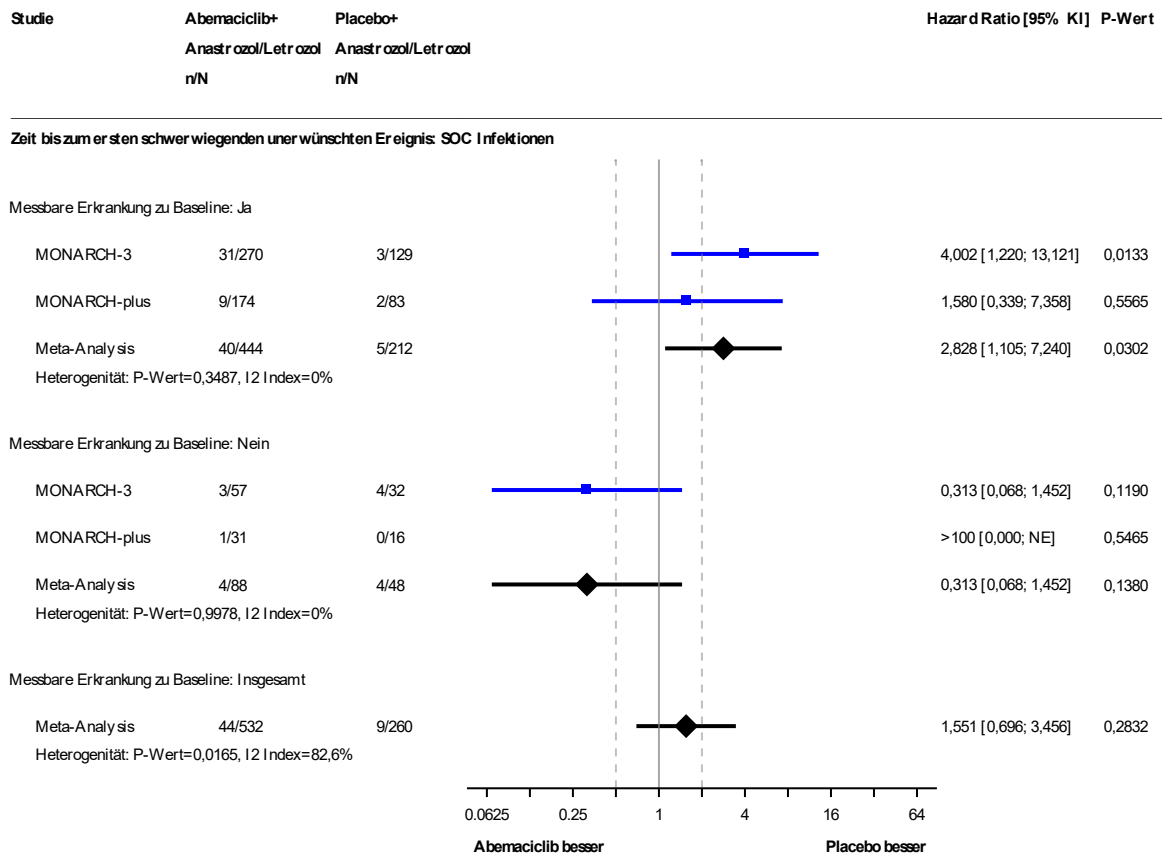
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

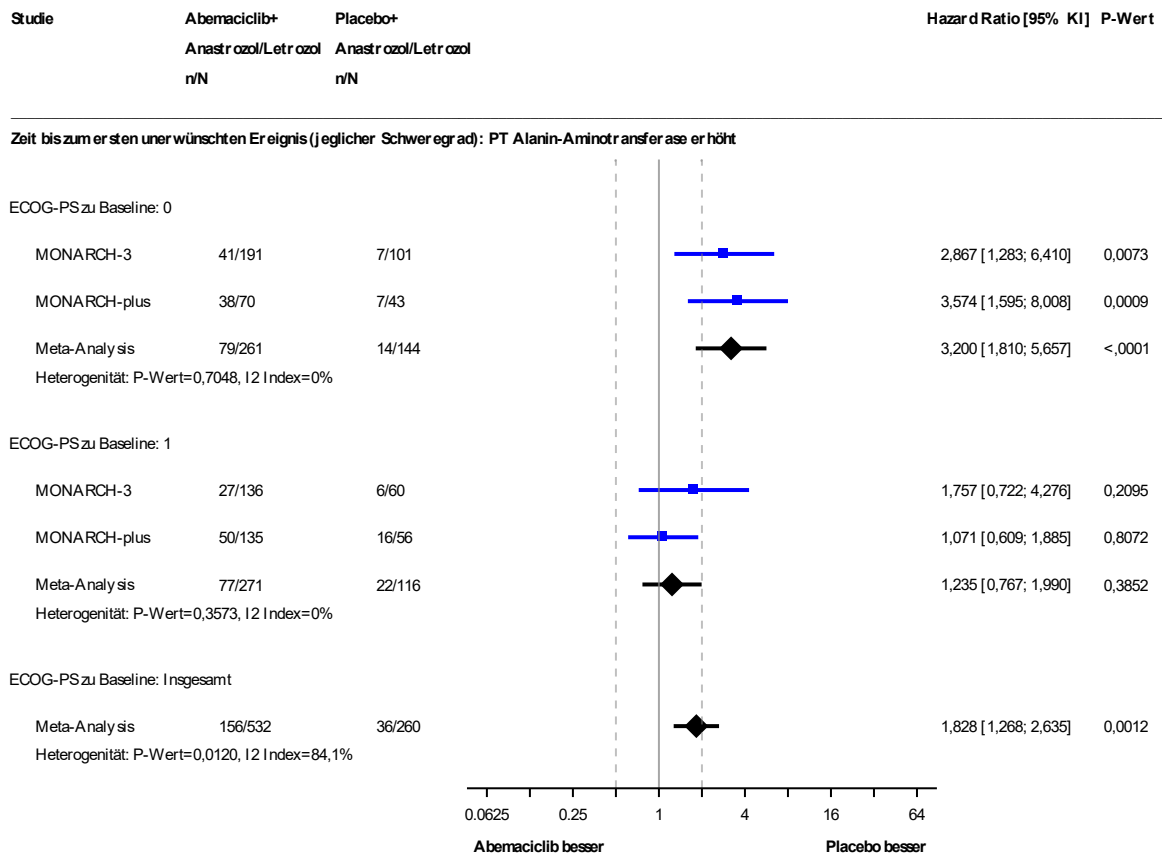
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): SOC Infektionen ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class.

Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

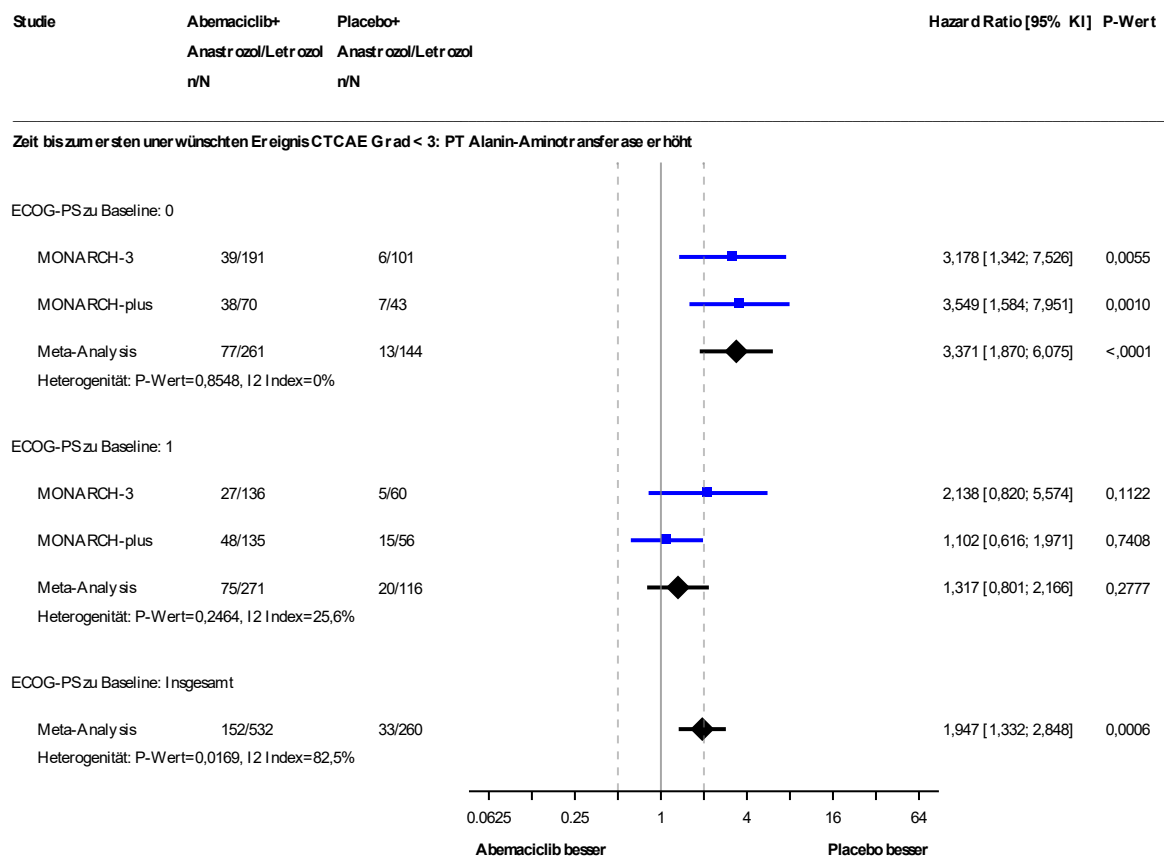
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

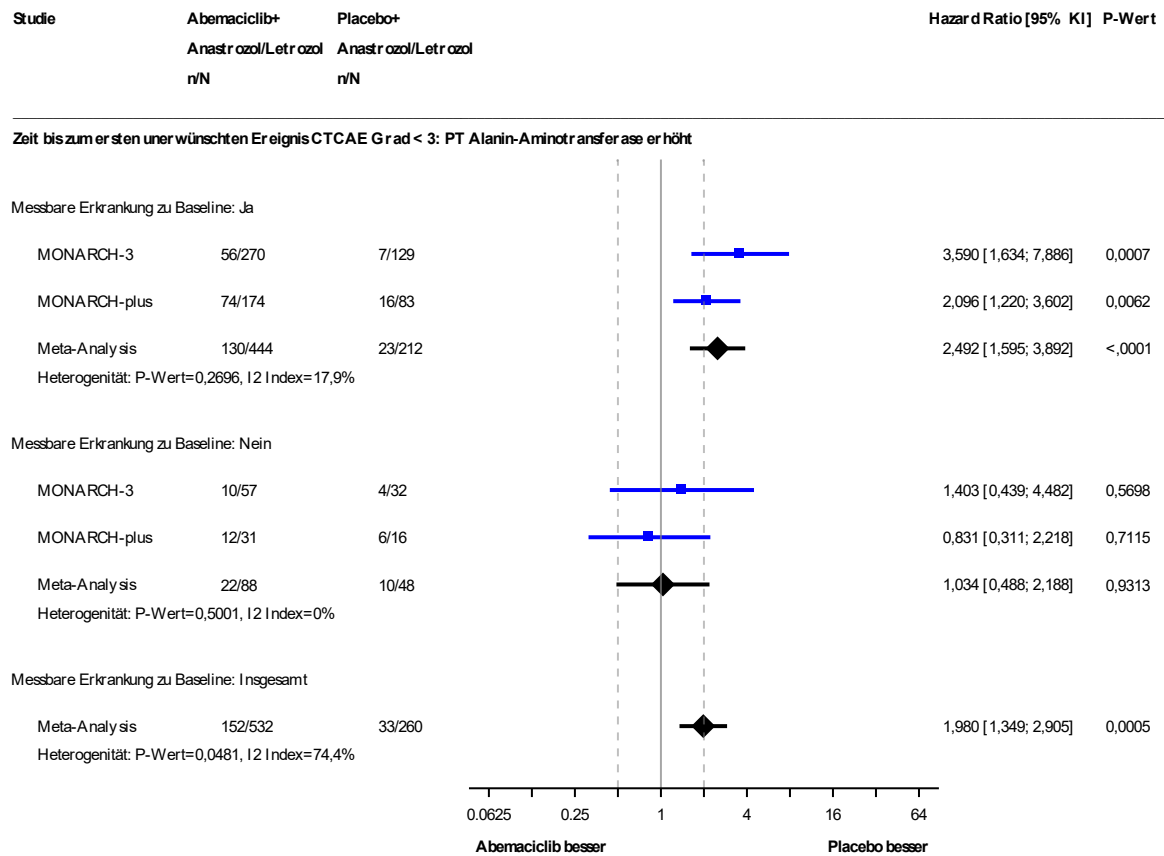
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alanin-Aminotransferase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

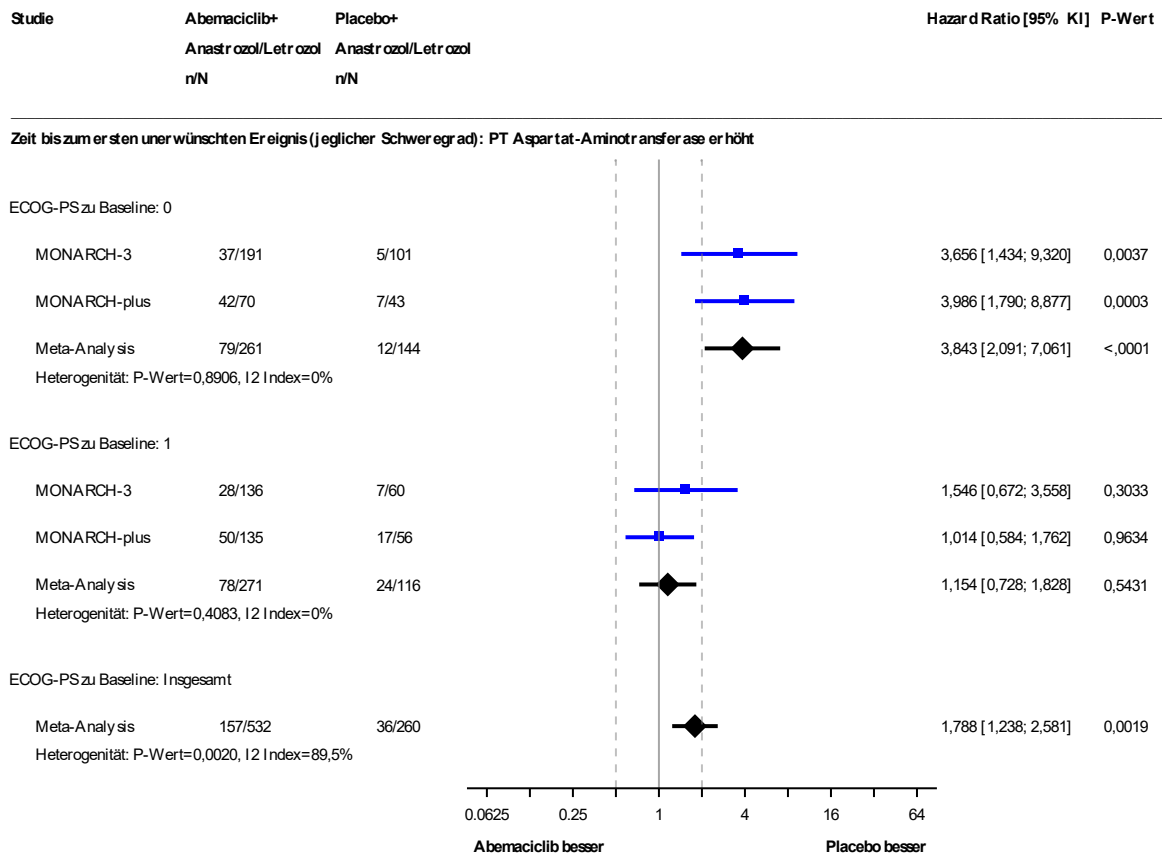
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Messbare Erkrankung zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

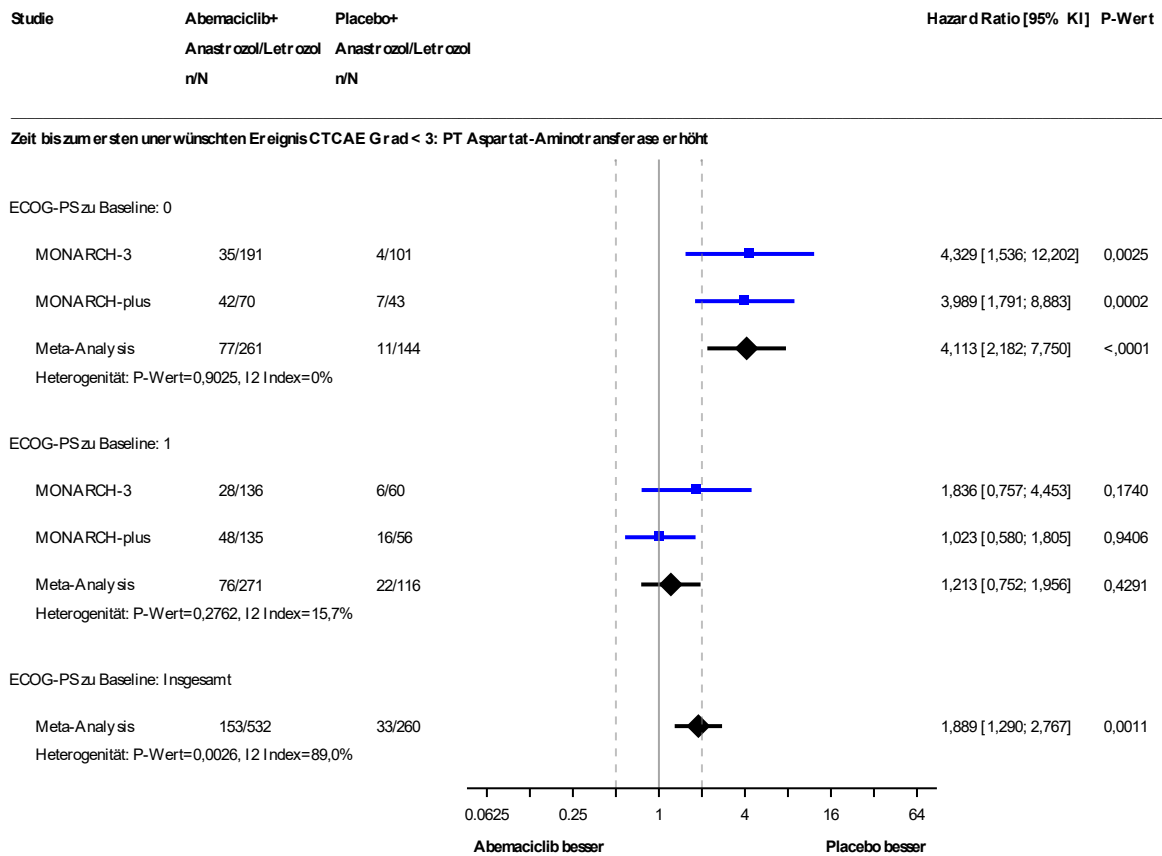
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): PT Alanin-Aminotransferase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

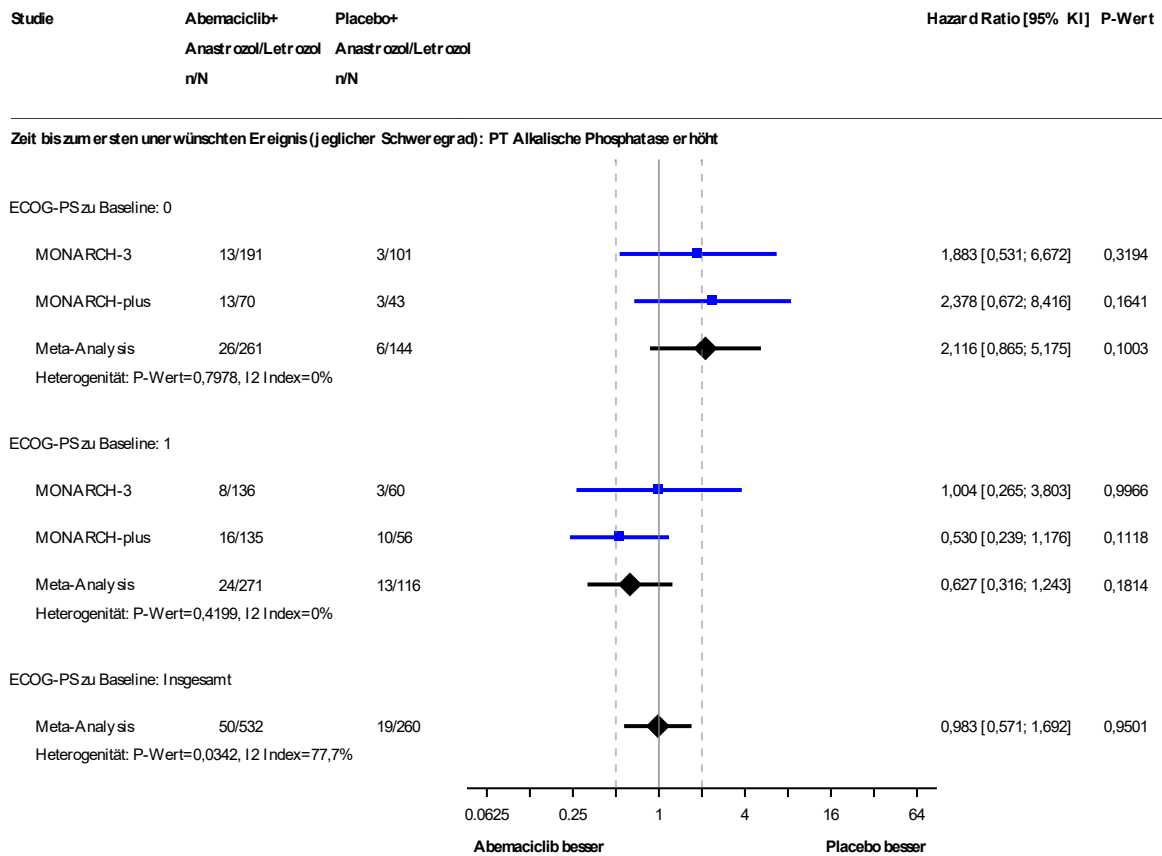
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

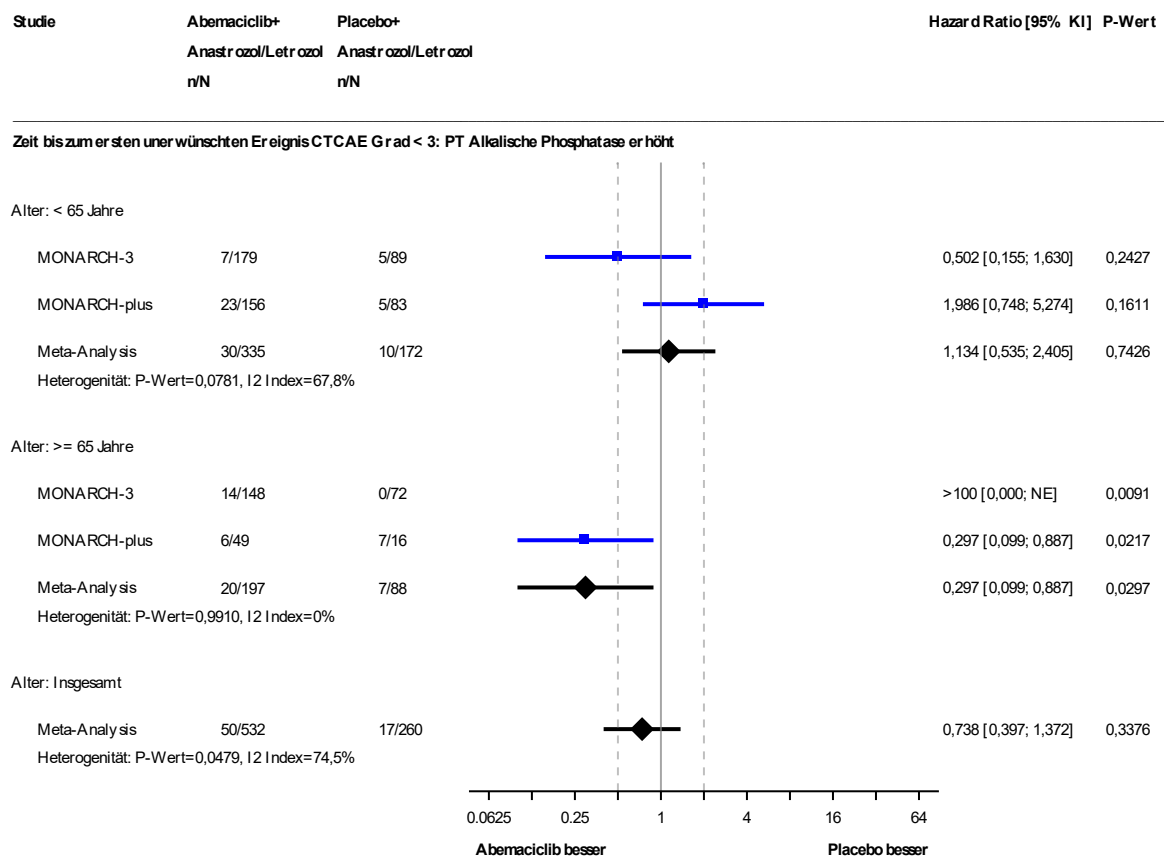
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): PT Aspartat-Aminotransferase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

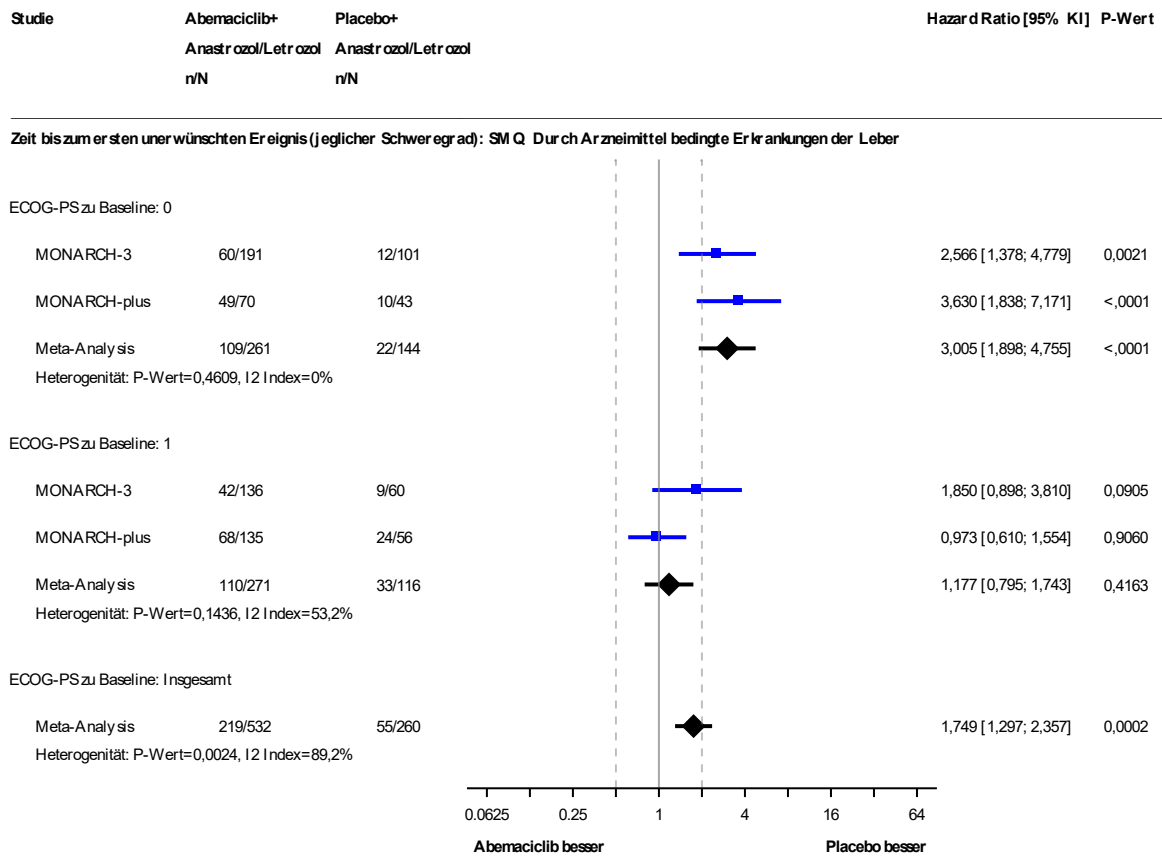
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): PT Alkalische Phosphatase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): PT Alkalische Phosphatase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Alter Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

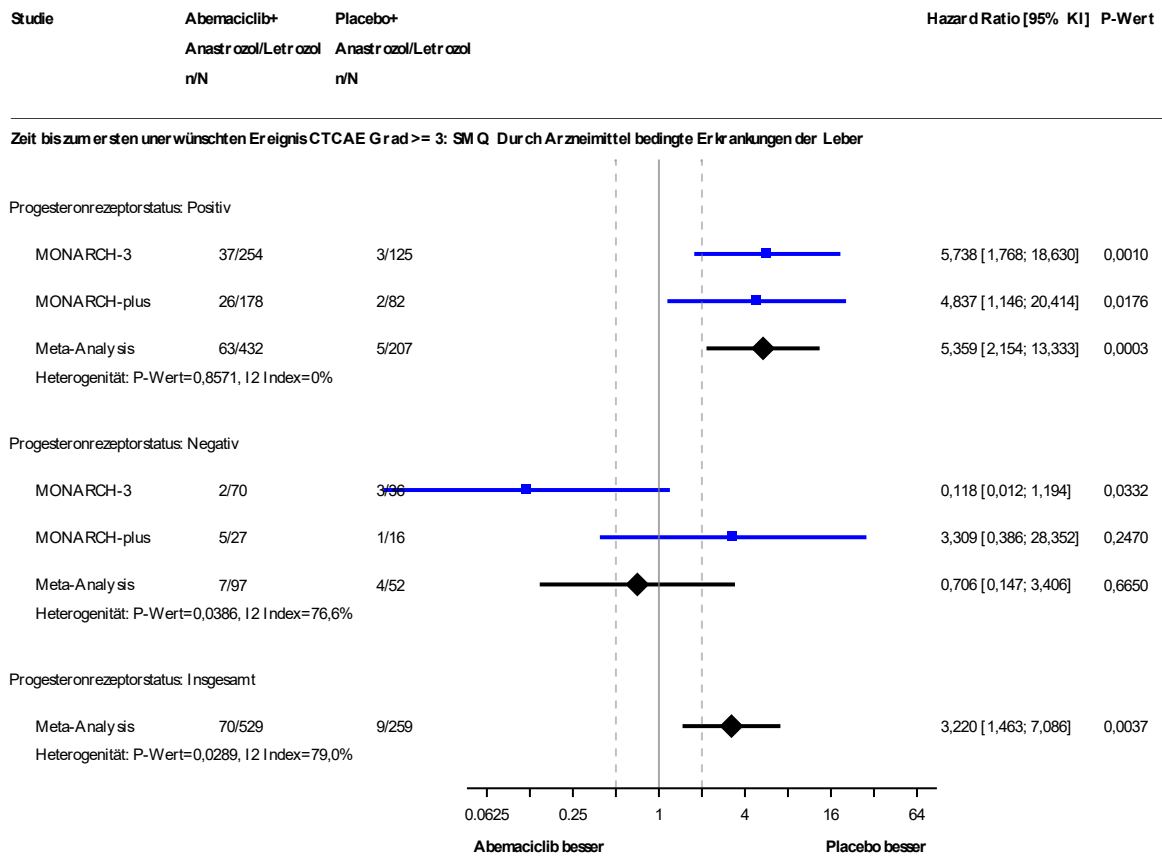
Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): PT Alkalische Phosphatase erhöht ist nicht bewertungsrelevant.



Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries.

Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

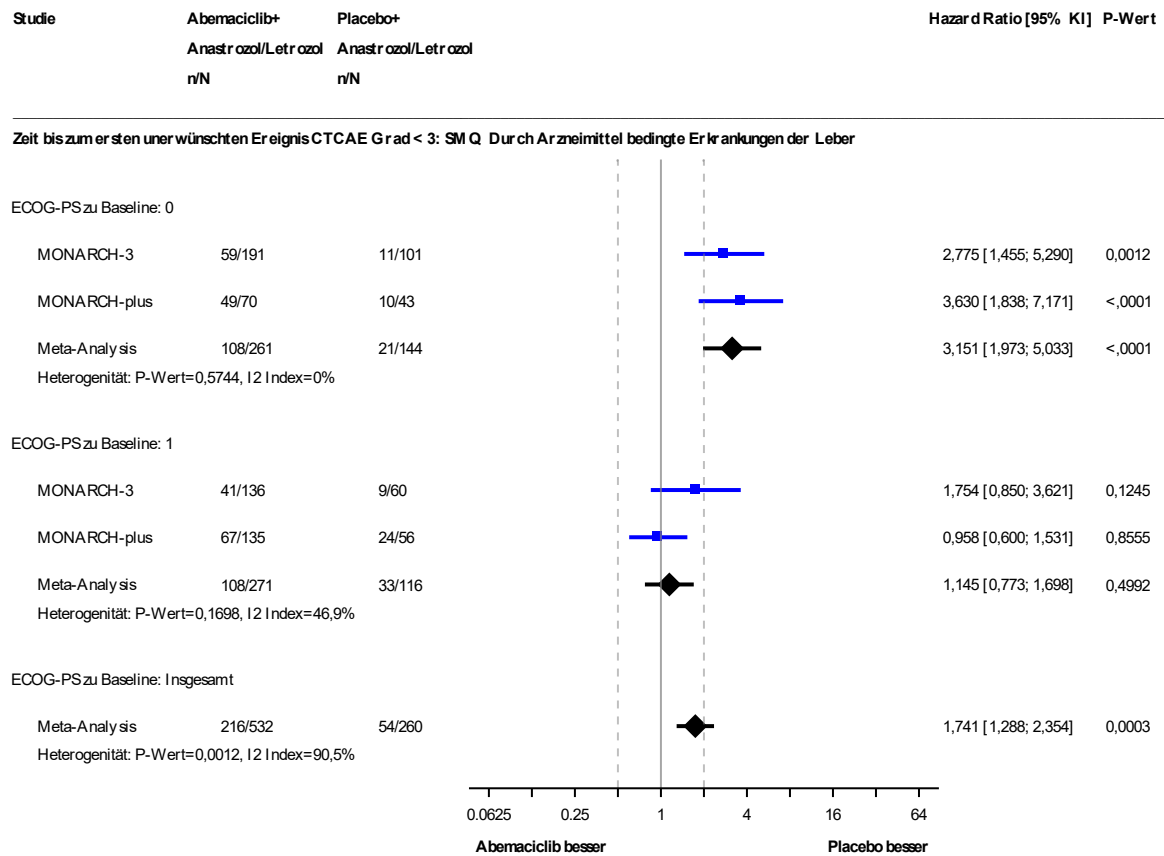
Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries.

Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Ergebnisse für die bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries.

Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad <3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse für ECOG-PS zu Baseline Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus – Safety-Population

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE<3): SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber ist nicht bewertungsrelevant.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

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

| Studien | Titel | Datenquelle |
|--|--|---|
| MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM) | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6-Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting | <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [14] • Studienregistereinträge [85-88] • Publikationen [79-83] • Sonstige Quellen [92-94] |
| MONARCH-plus (I3Y-CR-JPBQ) | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6-Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer | <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [97] • Studienregistereinträge [89-91] • Publikation [84] • Sonstige Quellen [10, 95, 96] |
| CDK: Cyclin-abhängige Kinase;HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer | | |

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer**

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-97: 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-103: 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 4-104: 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 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurden zwei RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht und mittels einer Meta-Analyse gemeinsam ausgewertet.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Studien sind zum einen die für die europäische Zulassung relevante Studie MONARCH-3, die bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens 2018/2019 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die für China zulassungsrelevante Studie MONARCH-plus.

Beide Studien vergleichen die Intervention Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) mit Placebo+Anastrozol/Letrozol und es handelt sich jeweils um doppelblinde Phase-III Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen [9]. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Die beiden Studien werden in einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia zusammengeführt, welche die Basis für die Herleitung des Zusatznutzens bildet.

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 [jeweils Symptomskalen] und mBPI-sf sowie Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 und sie weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol anhand beider Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden soweit möglich die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, die anhand der aggregierten Daten der beiden genannten Studien durchgeführt wurde. Die Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus sind grundsätzlich für die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen, wobei die Studie MONARCH-3 für den deutschen Versorgungskontext die aussagekräftigste Evidenz darstellt. Im Rahmen von

Heterogenitätstests (Cochrans's Q Test, I^2) wurden die beiden Studien als hinreichend homogen für die Durchführung einer Meta-Analyse bewertet.

Durch die meta-analytische Zusammenfassung beider RCT wird der Evidenzgrad erhöht und die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Belegen zu [76].

Im Hinblick auf Endpunkte, für die eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, wird der Zusatznutzen auf Basis der Einzelstudien abgeleitet, wodurch im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für die entsprechenden Endpunkte ein Hinweis abgeleitet werden kann [76].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Mit etwa 69.900 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2018) ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa eine von acht Frauen in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von über 12%. Mit fast 18.800 an Brustkrebs verstorbenen Frauen und Männern im Jahr 2018 lag die Anzahl der Brustkrebs bedingten Todesfälle dementsprechend hoch [109].

Eine metastasierte Brustkrebserkrankung ist nicht mehr heilbar und das Auftreten eines Fernrezidivs stellt immer den Übergang in eine Therapiesituation ohne Möglichkeit einer kurativen Behandlung dar [12, 103]. Der Bedarf nach wirksamen und verträglichen Medikamenten, vor allem solchen, die eine Verlängerung der Lebenszeit ermöglichen, die Linderung krankheitsbedingter Symptomatik erreichen oder die Lebensqualität der Patientinnen erhalten oder verbessern können, ist daher weiterhin hoch.

Der Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im metastasierten Brustkrebs liegt grundsätzlich das AWG A zugrunde, welches gemäß Zulassung²⁸ Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs umfasst, für die die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol entweder als initiale endokrine Therapie in Frage kommt oder für Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Für das AWG A erfolgte 2018/2019 eine erste Nutzenbewertung durch den G-BA, deren zugehöriger Beschluss für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 befristet ist.

In Einklang mit dieser Befristung wird daher im vorliegenden Dossier die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, gegenüber Placebo in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol vorgenommen.

Hierbei erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Basis der direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Studien MONARCH-3 (Zulassungsstudie für Europa) und MONARCH-plus (Zulassungsstudie für China). Dabei wird gemäß den Befristungsaufgaben des G-BA der aktuelle Datenschnitt der Studie MONARCH-3 herangezogen sowie zusätzlich die finalen Ergebnisse der Studie MONARCH-plus. Der aktuelle Datenschnitt der Studie MONARCH-3 vom 02.07.2021 (OS-interim-analysis-2) umfasst hierbei die Ergebnisse nach 255 Todesfällen. Darüber hinaus wurde eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien

²⁸ Abemaciclib (Verzenio[®]) ist zugelassen für die Behandlung von Frauen mit HR-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 [1].

geprüft und die entsprechende Meta-Analyse wird im vorliegenden Dossier, in Analogie zum Nutzenbewertungsverfahren von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, vorgelegt.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Progressionsfreies Überleben
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik:
 - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
 - mBPI-sf
 - Gesundheitszustand:
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
 - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse²⁹:
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente
 - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI); jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads³⁰, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

²⁹ Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad < 3) wurden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage im Dossier dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

³⁰ Ausschließlich relevant für UESI, die keine reinen Laborparameter sind.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, die auf aggregierten Daten der beiden Zulassungsstudien MONARCH-3 und MONARCH-plus beruhen. Wenn ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben wurde, d. h. eine Meta-Analyse nicht möglich war, dann wird die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Zusatznutzen wird basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-107 auf Endpunktebene dargestellt. Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die jeweils aktuellen Datenschnitte vom 02.07.2021 (MONARCH-3) und vom 18.05.2020 (MONARCH-plus) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-107: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Meta-Analyse ^a HR: 0,782 [0,625; 0,978], 0,0313 | Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Morbidität | | |
| Progressionsfreies Überleben | Meta-Analyse ^a HR: 0,507 [0,424; 0,606], <0,0001 | Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie | MONARCH-3 ^b HR: 0,52 [0,39; 0,67] <0,001 | Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Symptomatik | | |
| EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitlosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,660 [1,327; 2,078], <0,0001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,768 [0,562; 1,050], 0,0978 | |
| Diarrhoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^c HR: 3,34 [2,52; 4,42], <0,001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^c HR: 1,18 [0,77; 1,82], 0,460 | |
| Dyspnoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,270 [1,002; 1,609], 0,0480 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,207 [0,847; 1,719], 0,2980 | |
| Fatigue – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,363 [1,122; 1,657], 0,0018 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,875 [0,682; 1,122], 0,2929 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,026 [0,791; 1,332], 0,8452 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,739 [0,522; 1,047], 0,0885 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--------------------------|
| Verstopfung – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,969 [0,765; 1,227], 0,7920 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,669 [0,473; 0,945], 0,0224 | |
| Schlaflosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,228 [0,985; 1,530], 0,0675 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,838 [0,609; 1,154], 0,2799 | |
| Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,423 [1,141; 1,775], 0,0017 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,581 [0,415; 0,813], 0,0015 | |
| Schmerz – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,025 [0,828; 1,269], 0,8173 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,693 [0,516; 0,933], 0,0155 | |
| EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen | | |
| Symptome im Armbereich - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,08 [0,84; 1,40], 0,529 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,26 [0,86; 1,85], 0,228 | |
| Symptome im Brustbereich – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,03 [0,72; 1,46], 0,883 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,54 [0,31; 0,93], 0,024 | |
| Nebenwirkungen der system. Therapie - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,95 [1,48; 2,56], <0,001 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,09 [0,77; 1,56], 0,629 | |
| Belastung durch Haarausfall - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,88 [0,44; 1,74], 0,706 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,65 [0,28; 1,48], 0,294 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden | | |
| Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline | MONARCH-plus ^d HR: 0,77 [0,50; 1,19], 0,249 | |
| Gesundheitszustand: | | |
| EQ-5D VAS 15 Punkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,17 [0,86; 1,59], 0,325 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,251 | |
| EQ-5D VAS 7 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,19 [0,91; 1,56], 0,201 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,50; 0,96], 0,028 | |
| EQ-5D VAS 10 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,15 [0,88; 1,51], 0,292 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,68 [0,49; 0,95], 0,023 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen | | |
| Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,977; 1,481], 0,0821 | Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,801 [0,611; 1,050], 0,1083 | |
| Kognitive Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,015 [0,833; 1,235], 0,8845 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,712 [0,553; 0,916], 0,0083 | |
| Emotionale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,900 [0,714; 1,134], 0,3704 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,722 [0,525; 0,995], 0,0465 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Körperliche Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,184 [0,953; 1,471], 0,1274 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,854 [0,645; 1,131], 0,2712 | |
| Rollenfunktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,217 [0,988; 1,498], 0,0646 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,965 [0,741; 1,258], 0,7941 | |
| Soziale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,974; 1,486], 0,0855 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | Meta-Analyse ^a HR: 0,901 [0,682; 1,191], 0,4638 | |
| EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen | | |
| Körperbild - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,48 [1,09; 2,01], 0,010 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,23 [0,81; 1,86], 0,325 | |
| Zukunftsperspektive - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,92 [0,66; 1,28], 0,672 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,81 [0,53; 1,23], 0,323 | |
| Freude an Sex - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,34; 1,39], 0,293 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 0,66 [0,26; 1,71], 0,394 | |
| Sexuelle Aktivität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,52 [0,94; 2,45], 0,081 | |
| Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung | MONARCH-3 ^b HR: 1,34 [0,77; 2,35], 0,295 | |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Meta-Analyse ^a HR: 2,009 [1,424; 2,833], <0,0001 | Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) | Meta-Analyse ^a HR: 3,065 [2,390; 3,931], <0,0001 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--------------------------|
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | | |
| Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | Meta-Analyse ^a HR: 4,347 [2,195; 8,606], <0,0001 | |
| Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse | Meta-Analyse ^a HR: 4,939 [2,668; 9,143], <0,0001 | |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ^e | | |
| Neutropenie | MONARCH-3 ^c CTCAE-Grad ≥3: HR: 22,86 [5,63; 92,84], <0,001 | |
| SOC Infektionen | MONARCH-3 ^c jeglicher Schweregrad: HR: 1,36 [1,02; 1,82], 0,036 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 2,147 [1,004; 4,589], 0,0488 Meta-Analyse ^a schwerwiegend: HR: 1,920 [0,935; 3,942], 0,0757 | |
| PT Diarrhoe | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 5,909 [4,581; 7,621], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 6,170 [1,904; 19,994], 0,0024 | |
| PT Alanin-Aminotransferase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 3,690 [1,460; 9,327], 0,0058 | |
| PT Aspartat-Ataminotransferase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 2,537 [0,985; 6,538], 0,0539 | |
| PT Alkalische Phosphatase erhöht | Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥3: HR: 1,176 [0,227; 6,105], 0,8470 | |
| Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 2,642 [1,118; 6,241], 0,0268 | |
| Venöse Thromboembolie | MONARCH-3 ^f jeglicher Schweregrad: HR: 5,47 [1,29; 23,16], 0,009 | |

| Endpunkt | Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+ Anastrozol/Letrozol | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--------------------------|
| | MONARCH-3 ^f CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 5,83 [0,76; 44,67], 0,054 MONARCH-3 ^f schwerwiegend: HR: 5,63 [0,73; 43,16], 0,061 | |
| SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber | Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 1,867 [1,387; 2,512], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 3,243 [1,615; 6,515], 0,0009 MONARCH-3 ^f schwerwiegend: HR: 0,88 [0,08; 9,82], 0,921 | |
| <p>Datenschnitt: 02.07.2021 (MONARCH-3); 18.05.2020 (MONARCH-plus)</p> <p>a: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus</p> <p>b: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-3 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>c: Aufgrund der Heterogenität war eine Meta-Analyse des Endpunkts nicht möglich, somit wurde das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen</p> <p>d: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-plus erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>e: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Neutropenie (schwerwiegend), PT Diarrhoe (schwerwiegend), PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Aspart-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Alkalische Phosphatase erhöht (schwerwiegend), PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) und Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) wurde kein Effektschätzer berechnet bzw. war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenige Ereignisse aufgetreten waren</p> <p>f: Keine sinnvolle Ergebnisinterpretation der Meta-Analyse möglich, da in der Studie MONARCH-plus in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | |

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen gibt keinen Anlass zu der Annahme, dass von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Mortalität:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und in klinischen Studien als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte

Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [15-17].

Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs ohne Perspektive auf Heilung.

Die Meta-Analyse der beiden Studien belegt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,782 [0,625; 0,978], $p=0,0313$); das Risiko zu versterben war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um fast 22% reduziert.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

In der Meta-Analyse beider Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms gegenüber dem Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Studie MONARCH-3 in der Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Gruppe bei 67,1 Monaten und in der Placebo+Anastrozol/Letrozol-Gruppe bei 54,5 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben wurde somit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm um über 1 Jahr (12,6 Monate) im Vergleich zum Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm verlängert. In der Studie MONARCH-plus war das mediane Gesamtüberleben im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zum finalen Datenschnitt aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit noch nicht erreicht.

Der durch die Meta-Analyse beider Studien gezeigte statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben stellt eine bisher nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer dar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität:

Progressionsfreies Überleben

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist von hoher Relevanz für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: In einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurde von deutschen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (n=104) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens als gleichwertig eingestuft. Beide Ereignisse waren den Patientinnen wichtiger als das Vermeiden 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 [40]. 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 [41]. Auch die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [15, 17].

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,507 [0,424; 0,606], $p < 0,001$). Das Risiko für einen Progress war um fast 50% reduziert.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Basierend auf der Meta-Analyse wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Da ein Progress für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein kann, stellt dieser Vorteil eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar, die sich in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 14,2 Monate in der Studie MONARCH-3 und 13,6 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität einhergeht [110, 111]. Bei Behandlung mit den von den Leitlinien für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs u. a. empfohlenen Anthrazyklinen und Taxanen treten gehäuft hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizitäten (im Fall der Taxane irreversible periphere Neuropathien), Stomatitis sowie Alopezie auf [11, 13, 112-114]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, deren Folgen als späte Nebenwirkungen auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten können [112, 114]. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen [115]. Gerade bei intravenös verabreichten Chemotherapien können häufige Krankenhausaufenthalte notwendig sein, die für die Patientinnen eine zusätzliche große Belastung darstellen. Die Lebensqualität wird durch ein Gefühl der Abhängigkeit und den Verlust der Selbstkontrolle gemindert [116]. Folglich ist eine Verlängerung des Zeitraumes, bis eine solche Therapie verordnet wird, für die Patientin von großer Relevanz, da das Risiko für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen reduziert wird.

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-3 erhoben. In dieser wurden 122 (37,2%) der Patientinnen im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm und 98 (59,4%) der Patientinnen im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm nach Ende der Studientherapie mit einer Chemotherapie behandelt.

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht, der Unterschied in den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,67], $p < 0,001$). Das Risiko für die Behandlung mit Chemotherapie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um 48% reduziert.

Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zeigt sich als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können.

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-3 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur erstmaligen Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

Fazit für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Anhand der Daten der Studie MONARCH-3 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Symptomatik

Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [12]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden.

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie anhand des mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben.

In der Meta-Analyse zeigen sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline) unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in den Skalen Appetitlosigkeit (HR [95%-KI]: 1,660 [1,327;

2,078], $p < 0,0001$), Diarrhoe³¹ (HR [95%-KI]: 3,34 [2,52; 4,42], $p < 0,001$), Dyspnoe (HR [95%-KI]: 1,270 [1,002; 1,609], $p = 0,0480$), Fatigue (HR [95%-KI]: 1,363 [1,122; 1,657], $p = 0,0018$) und Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,423 [1,141; 1,775], $p = 0,0017$). Die beobachteten Nachteile sind durch das Auftreten bekannter unerwünschter Ereignisse bedingt.

Konträr dazu gehen aus dem EORTC-QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung hervor, welche als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus definiert ist. Die Tatsache, dass die Nachteile für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm im Vergleich zur ZVT lediglich für die Fragestellung der erstmaligen Verschlechterung auftreten, zeigt folglich, dass die vermehrt aufgetretenen Symptome nur zeitlich beschränkt von Relevanz sind. Dies wird auch dadurch untermauert, dass sich für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms gegenüber der ZVT für die folgenden Skalen zeigen: Verstopfung (HR [95%-KI]: 0,669 [0,473; 0,945], $p = 0,0224$) mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für Verstopfung um 33%, Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,581 [0,415; 0,813], $p = 0,0015$) mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für Übelkeit und Erbrechen um 42%, sowie Schmerz (HR [95%-KI]: 0,693 [0,516; 0,933], $p = 0,0155$), mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für Schmerzen um 31%.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung nicht statistisch signifikant.

Anhand des EORTC-QLQ-BR23 zeigt sich in der Studie MONARCH-3 ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline) für die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zuungunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms (HR [95%-KI]: 1,95 [1,48; 2,56], $p < 0,001$). Die nachhaltige Verschlechterung für diese Skala (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung konnte für die im Rahmen des EORTC-QLQ-BR23 untersuchte Skala Symptome im Brustbereich ein Vorteil für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol beobachtet werden; hier besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,93], $p = 0,024$) mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für Symptome im

³¹ Aufgrund von Heterogenität war eine Meta-Analyse dieses Endpunkts nicht möglich; somit wurde hier das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen

Brustbereich um 46% im Vergleich zur ZVT. Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt für diese Skala keine statistische Signifikanz.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-BR23 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung nicht statistisch signifikant.

Für die Studie MONARCH-plus wurde der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 nicht erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich ist.

Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf (Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline) zeigt sich in der Studie MONARCH-plus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol und der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol.

Für die Studie MONARCH-3 wurde der Fragebogen mBPI-sf nicht erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich ist.

Zusammenfassend ergeben sich lediglich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT. Für keine der Symptomskalen (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23) sind statistisch signifikante Nachteile für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung zu verzeichnen. Stattdessen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Patientinnen, die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelt wurden, bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30: Vorteile bei Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Vorteile bei Symptomen im Brustbereich).

Basierend auf den beobachteten Daten ist es im vorliegenden Fall von Abemaciclib angemessen und notwendig, die Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen und zur nachhaltigen Verschlechterung nicht separat, sondern im Gesamtbild zu interpretieren.

Auch wenn sich die Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen unterscheiden, so ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung vor dem Hintergrund der langfristigen Behandlung mit Abemaciclib aufgrund signifikant besserer Wirksamkeit als die relevantere Operationalisierung anzusehen. Die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm ergibt sich immerhin aus der Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im Interventionsarm erst signifikant später zu beobachten ist als im Kontrollarm. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung reflektiert lediglich das erstmalige Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. Symptomen allgemein, wodurch keine Einschätzung zur Entwicklung dieser Ereignisse über den Behandlungszeitraum möglich ist. In diesem Kontext sollte beachtet werden, dass auch der Endpunkt Symptomatik u. a. die unerwünschten Ereignisse unter Therapie widerspiegelt. Diese entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib, treten meist temporär zu Beginn der Therapie auf, lassen sich im Allgemeinen durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement gut behandeln und gehen dadurch im Lauf der Behandlung wieder

zurück, was durch Analysen mit mehreren aufeinanderfolgenden Erhebungen bestätigt werden kann. Die Fragestellung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gibt im vorliegenden Fall eine gute Einschätzung des Auftretens unerwünschter Ereignisse über den Verlauf der Behandlung wieder. Auch kann ganz allgemein der langfristige Verlauf der Symptomatik dargelegt werden. Werden die vorliegenden Ergebnisse im Gesamtkontext betrachtet, so unterstreichen sie das temporäre Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche im Verlauf der Therapie nachlassen, so dass sich langfristig Vorteile in der Symptomatik unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigen.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik:

Zusammenfassend stehen sich für die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelten Patientinnen statistisch signifikante Vorteile bzgl. der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung und Nachteile hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gegenüber. Wie bereits beschrieben, beantworten, die beiden Methoden zur Auswertung, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung, jeweils andere Fragestellungen. Im vorliegenden Dossier werden beide Auswertungsmethoden zur Ableitung einer Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt betrachtet kann ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt Symptomatik **nicht belegt** werden.

Gesundheitszustand

Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde dieser Fragebogen bereits in Studien verwendet und validiert [56, 59, 71, 72].

Bei Betrachten des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen in der Studie MONARCH-3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vor. Dahingegen können für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei der Berücksichtigung der MID von 7 bzw. 10 Punkten Vorteile in der EQ-5D VAS in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung beobachtet werden. Für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um 7 Punkte ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,69 [0,50; 0,96], p=0,028) zu sehen. Für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um 10 Punkte zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (HR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,95], p=0,023). Die Unterschiede in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte sind statistisch nicht signifikant.

Eine Abnahme um 15 Punkte entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15%. Unter dieser Voraussetzung kann ein Zusatznutzen für den Gesundheitszustand nicht belegt werden. Nichtsdestotrotz zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte Vorteile zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms.

Die EQ-5D VAS wurde im Rahmen der Studie MONARCH-plus nicht erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich ist.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand kann ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium des Brustkrebses eine wichtige Bedeutung zugemessen. Die Lebensqualität wird in erster Linie von der Patientin selbst anhand von Fragebögen 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 (Funktionsskalen Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben.

In der Meta-Analyse zeigt sich für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in der Skala Kognitive Funktion (HR [95%-KI]: 0,712 [0,553; 0,916], p=0,0083). Das entspricht einer verringerten Wahrscheinlichkeit für kognitive Einschränkungen um fast 30%. Ebenfalls ist ein Vorteil für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung in der Skala Emotionale Funktion ersichtlich; hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms (HR [95%-KI]: 0,722 [0,525; 0,995], p=0,0465) mit einer gesenkten Wahrscheinlichkeit für emotionales Unwohlsein um fast 28%.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der Lebensqualität nicht statistisch signifikant.

Der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH-3 erhoben. Für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der Lebensqualität (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus) anhand des EORTC-QLQ-B23 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol in der Skala Körperbild (HR [95%-KI]: 1,48 [1,09; 2,01], p=0,010). Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewerteten Skalen des EORTC-QLQ-B23 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung der Lebensqualität nicht statistisch signifikant. Da der EORTC-QLQ-B23 im Rahmen der

Studie MONARCH-plus nicht erhoben wurde, ist eine meta-analytische Auswertung nicht möglich.

Zusammenfassend zeigen sich für zwei der untersuchten Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30 (kognitive Funktion und emotionale Funktion) bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung jeweils Vorteile zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol. Für die Funktionsskala Körperbild des EORTC-QLQ-BR23 ergibt sich hingegen bei Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein Vorteil zugunsten der ZVT.

In der Gesamtbetrachtung überwiegen die in der Meta-Analyse beobachteten Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Basierend auf den Daten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unerwünschte Ereignisse

In der Meta-Analyse zeigen sich für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,009 [1,424; 2,833], $p < 0,0001$) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 3,065 [2,390; 3,931], $p < 0,0001$). Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol statistisch signifikant häufiger zum kompletten Behandlungsabbruch (HR [95%-KI]: 4,347 [2,195; 8,606], $p < 0,0001$) bzw. zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,939 [2,668; 9,143], $p < 0,0001$).

Bei den UESI wurden Ereignisse aus den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen (Diarrhoe), Neutropenien, Infektionen, Veränderungen von Laborparametern, venöse Thromboembolien, Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis sowie durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) untersucht. Die in diesen Bereichen auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in den entsprechenden Abschnitten der aktuellen Fach- und Produktinformation bereits beschrieben [1, 117].

Neutropenie

Eine Neutropenie ist die Veränderung eines Laborparameters und für die Patientinnen zunächst nicht unmittelbar spürbar. Patientenrelevant wird eine Neutropenie dann, wenn sich daraus schwere Formen, wie die unter einer Chemotherapie häufig beobachteten febrilen Neutropenien entwickeln oder diese ärztlich behandelt werden muss. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol auftretende Neutropenie

von transienter Natur und durch Maßnahmen wie eine Dosisreduktion einfach zu therapieren ist.

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten in der Studie MONARCH-3 statistisch signifikant häufiger schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (HR [95%-KI]: 22,86 [5,63; 92,84], $p < 0,001$). Aufgrund der Heterogenität war eine Meta-Analyse des Endpunkts nicht möglich, so dass das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen wurde. Für schwerwiegende Neutropenien war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenige Ereignisse aufgetreten waren.

Infektionen

Patientinnen, die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol therapiert wurden, erkrankten statistisch signifikant häufiger an Infektionen jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 1,36 [1,02; 1,82], $p = 0,036$) und schweren Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 2,147 [1,004; 4,589], $p = 0,0488$). Für schwerwiegende Infektionen wird kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet. Aufgrund der Heterogenität war eine Meta-Analyse für Infektionen jeglichen Schweregrades nicht möglich, so dass das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen wurde. Schwerwiegende Infektionen und Infektionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden basierend auf der Meta-Analyse beider Studien beurteilt.

Diarrhoe

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol höher als unter der Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Das Auftreten von Diarrhoen ist eines der am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse in der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Insgesamt sind die therapieassoziierten Diarrhoen durch die in der Fachinformation dargelegten Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoen gut behandelbar.

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol waren basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse statistisch signifikant häufiger Diarrhoen jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 5,909 [4,581; 7,621], $p < 0,0001$) und schwere Diarrhoen (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR [95%-KI]: 6,170 [1,904; 19,994], $p = 0,0024$) zu verzeichnen. Für schwerwiegende Diarrhoen war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenige Ereignisse aufgetreten waren.

Erhöhung von Laborparametern

Die Meta-Analyse zeigt für die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelten Patientinnen häufiger schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für das UESI Alanin-Aminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,690 [1,460; 9,327], $p = 0,0058$) im Vergleich zur ZVT. Für die UESI Aspartat-Aminotransferase erhöht und Alkalische Phosphatase erhöht (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3]) sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Für die UESI Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend), Alanin-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), Aspartat-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), Alkalische Phosphatase erhöht (schwerwiegend) und Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) war der Effektschätzer nicht aussagekräftig bzw. wurde nicht berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten waren.

Erhöhungen der Aminotransferasen vom CTCAE-Grad 3 oder 4 können mittels den in der Fachinformation empfohlenen Dosisanpassungen therapiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Die Meta-Analyse zeigt Unterschiede zuungunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms für das UESI Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 2,642 [1,118; 6,241], $p=0,0268$). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenig Ereignisse aufgetreten waren.

Venöse Thromboembolien

Aus der Studie MONARCH-3 gehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms für venöse Thromboembolien jeglichen Schweregrads hervor (HR [95%-KI]: 5,47 [1,29; 23,16], $p=0,009$). Für venöse Thromboembolien mit CTCAE-Grad >3 und für schwerwiegende venöse Thromboembolien ist das Ergebnis aus der Studie MONARCH-3 nicht statistisch signifikant.

Eine sinnvolle Ergebnisinterpretation der Meta-Analyse war nicht möglich, da in der Studie MONARCH-plus in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)

Unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol traten bei Betrachtung der Meta-Analyse statistisch signifikant häufiger durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) jeglichen Schweregrades (HR [95%-KI]: 1,867 [1,387; 2,512], $p<0,0001$) und vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 3,243 [1,615; 6,515], $p=0,0009$) auf als im Vergleichsarm.

Bei den schwerwiegenden Ereignissen gab es in der Studie MONARCH-3 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine sinnvolle Ergebnisinterpretation der Meta-Analyse war nicht möglich, da in der Studie MONARCH-plus in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten waren.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol häufiger zum kompletten Behandlungsabbruch bzw. zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige UESI traten unter der Therapie mit

Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vermehrt auf. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Behandlung mit Abemaciclib sind konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels, welches in der Fachinformation bereits beschrieben und aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bekannt ist. Die Ereignisse sind in der Regel transient und durch Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar. Entsprechende Empfehlungen sind in der Fachinformation adressiert.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse bzw. der Studie MONARCH-3 ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol verzerrt sind.

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

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung in Kombination mit Anastrozol/Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, in Frage [1]. Die Therapie dieser Patientinnen ist palliativer Natur [11-13]. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und das Hinauszögern einer Chemotherapie unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur ZVT. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den unerwünschten Ereignissen meist um vorübergehende Ereignisse, die in der Regel gut therapierbar sind und die keinen nachhaltigen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich in der patientenberichteten gesundheitsbezogenen

Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, die den Wert der gewonnen Überlebenszeit unterstreichen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|
| Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | beträchtlich |
| HR: Hormonrezeptor; 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 2005³², Molenberghs 2010³³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

³² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³³ 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.

³⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

³⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.11.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 02. Mai 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
4. Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformation Anablock® 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli, 2021.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2021.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.10.2021. Beratungsanforderung 2021-B-336-z. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). Vom 19. Mai. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_BAnz.pdf. [Zugriff am: 07.11.2022]
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 16. September 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist. 2022. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 20.09.2022]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B4 in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf. [Zugriff am: 20.12.2022]
10. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4B. 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. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5286/2021_11_30_Modul4B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
11. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
13. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 16.08.2022]

14. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: MONARCH-3: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting (I3Y-MC-JPBM). 01. November. 2021.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1, Stand: 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
18. Forsythe A, Chandiwana D, Dolph M, Tremblay G, Monaco M. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib as first-line treatments for HR+, HER2– ABC. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5):mdx365.017-mdx365.017.
19. Die forschenden Pharmaunternehmen. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2017.
20. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
21. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
22. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:137-47.
23. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
24. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
25. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):164-73.
26. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.

27. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
28. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*. 2014;23(2):158-64.
29. Brooks N, Campone M, Paddock S, Shortenhaus S, Grainger D, Zummo J, et al. Approving cancer treatments based on endpoints other than overall survival: an analysis of historical data using the PACE Continuous Innovation Indicators (CII). *Drugs Context*. 2017;6:212507.
30. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
31. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):636-44.
32. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1404-11.
33. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(4):230-43.
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
35. Litière S, Isaac G, De Vries E, Bogaerts J, Chen AP, Dancy J, et al. Validation of RECIST 1.1 for use with cytotoxic agents and targeted cancer agents (TCA): Results of a RECIST Working Group analysis of a 50 clinical trials pooled individual patient database. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):2534-.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20,. 2018. Verfügbar unter: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast_v1.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
37. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;59(3):271-8.
38. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
39. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. PFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2- MBC. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5):v84-v5.
40. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
41. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):603-9.

42. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1090-8.
43. Smith ML, White CB, Railey E, Sledge GW, Jr. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):83-9.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. 2012. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2012-oder-frueher/brustkrebs-mit-metastasen-wie-frauen-auch-mit-einer-schweren-erkrankung-leben-koennen.2458.html>. [Zugriff am: 12.12.2022]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-166. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 20. Dezember 2017.
47. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer.* 2015;121(11):1737-46.
48. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
49. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 1998;34(4):510-7.
50. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-68.
51. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 12.12.2022]
52. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:32.
53. Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for R, Treatment of C. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 2007;25(32):5082-6.

54. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(4):441-50.
55. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
56. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:293-303.
57. Kanatas A, Velikova G, Roe B, Horgan K, Ghazali N, Shaw RJ, et al. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori.* 2012;98(6):678-88.
58. Krohe M, Hao Y, Lamoureux RE, Galipeau N, Globe D, Foley C, et al. Patient-Reported Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Review of Industry-Sponsored Clinical Trials. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10(5775-BCBCR-Patient-Reported-Outcomes-in-Metastatic-Breast-Cancer:-A-Review-of-Ind.pdf):93-102.
59. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):e294-e304.
60. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, et al. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):677-85.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant), 03. September 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
62. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):89-96.
63. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-195. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko. 01. März 2017.
65. Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osoba D, (Hrsg.). *Effect of cancer on quality of life.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.
66. Cleeland CS. *The Brief Pain Inventory User Guide.* 2009.
67. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol.* 2011;9(2):72-8.

68. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
69. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res.* 1993;2(3):169-80.
70. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res.* 2004;13(2):311-20.
71. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res.* 2012;21(7):1193-203.
72. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):577-89.
73. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes.* 2007;5(1):1-8.
74. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:102.
75. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2022]
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 07.09.2022]
77. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan: I3Y-MC-JPBM: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting. 2017.
78. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan: I3Y-CR-JPBQ: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2019.
79. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46.
80. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2020;25(9):e1346-e54.
81. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:5.

82. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, Huober J, Toi M, Sohn J, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):80.
83. Takahashi M, Tokunaga E, Mori J, Tanizawa Y, van der Walt JS, Kawaguchi T, et al. Japanese subgroup analysis of the phase 3 MONARCH 3 study of abemaciclib as initial therapy for patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer*. 2022;29(1):174-84.
84. Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920963925.
85. ClinicalTrials.gov. NCT02246621 - Titel: A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer (MONARCH 3). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621>. [Zugriff am: 10.11.2022]
86. EUCTR. 2014-001502-18 - Titel: 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 [...]. 2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18. [Zugriff am: 10.11.2022]
87. ICTRP. JPRN-JapicCTI-142749 - Titel: 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. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142749>. [Zugriff am: 10.11.2022]
88. ICTRP. NCT02246621 - Titel: A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621>. [Zugriff am: 10.11.2022]
89. ClinicalTrials.gov. NCT02763566 - Titel: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>. [Zugriff am: 10.11.2022]
90. ICTRP. NCT02763566 - Titel: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566>. [Zugriff am: 10.11.2022]
91. ICTRP. CTRI/2017/01/007695 - Titel: Clinical Study of Abemaciclib in Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695>. [Zugriff am: 10.11.2022]
92. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenio®). Modul 4A. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2018. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26_Modul4A_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 718 (A18-72). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2702/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-400.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
 94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A18-72. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 748 (A19-24). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2923/2019-05-02_Addendum-IQWiG_Abemaciclib-D-400.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
 95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 927 (A20-32). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3609/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-531.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
 96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 1304 (A21-153). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5295/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-754.pdf. [Zugriff am: 26.10.2022]
 97. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: MONARCH-plus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer (I3Y-CR-JPBQ). 06. November. 2021.
 98. Tumorzentrum München. Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag: 2019.
 99. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
 100. Kurosky SK, Mitra D, Zanotti G, Kaye JA. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clin Breast Cancer*. 2017;18(4):e529-e38.
 101. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-14.
 102. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.
 103. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1. Herausgegeben von der

- Kommission Mamma. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdat.pdf. [Zugriff am: 18.11.2022]
104. Ghosh D, Lo J, Egbuta C. Recent Progress in the Discovery of Next Generation Inhibitors of Aromatase from the Structure-Function Perspective. *J Med Chem.* 2016;59(11):5131-48.
 105. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):457-65.
 106. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(18):1285-91.
 107. China Anti-Cancer Association. Breast cancer screening guideline for Chinese women. *Cancer Biol Med.* 2019;16(4):822-4.
 108. Jiang Z, Li J, Chen J, Liu Y, Wang K, Nie J, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022. *Transl Breast Cancer Res.* 2022;3:13.
 109. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 31.08.2022]
 110. Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC Cancer.* 2014;14:758.
 111. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-84.
 112. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai. 2020.
 113. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. August 2022.
 114. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober. 2022.
 115. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer.* 2015;15:554.
 116. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
 117. Eli Lilly Nederland B.V. Summary of Product Characteristics. April. 2022.
 118. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics.* 1979;35(3):549-56.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

³⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase 1947 to 2022 October 06 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.10.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2022 October 06 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp metastatic breast cancer/ or exp breast carcinoma/ or exp breast tumor/ or exp breast cancer/ or exp breast adenocarcinoma/ | 631361 |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp. | 861563 |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/) | 756139 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 874377 |
| 5 | exp abemaciclib/ or (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp. | 2275 |
| 6 | (1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp. | 0 |
| 7 | (1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn. | 2050 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 2275 |
| 9 | 4 and 8 | 1680 |
| 10 | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp. | 2138940 |
| 11 | 9 and 10 | 407 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 06, 2022 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.10.2022 | |
| Zeitsegment | 1946 to October 06, 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/ | 331844 |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp. | 553542 |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/) | 430322 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 557443 |
| 5 | (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp. | 611 |
| 6 | (1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp. | 1 |

| | | |
|----|--|---------|
| 7 | (1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn. | 0 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 611 |
| 9 | 4 and 8 | 458 |
| 10 | randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp. | 1088055 |
| 11 | 9 and 10 | 94 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2022 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.10.2022 | |
| Zeitsegment | September 2022 | |
| Suchfilter | Keiner | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/ | 14872 |
| 2 | ((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp. | 46623 |
| 3 | (breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/) | 16156 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 46654 |
| 5 | (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp. | 268 |
| 6 | (1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp. | 7 |
| 7 | 5 or 6 | 268 |
| 8 | 4 and 7 | 232 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 07.10.2022 |
| Suchstrategie | Breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition or disease] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio [Intervention/treatment] |
| Treffer | 83 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 07.10.2022 |
| Suchstrategie | (breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio) |
| Treffer | 26 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO – ICTRP Search Portal |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 07.10.2022 |
| Suchstrategie | Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio |
| Treffer | 333 Treffer für 216 Studien |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|--|----------------------------|
| 1. | Anonym. 2017, First-Line Abemaciclib Effective in ER+ Breast Cancer., Cancer discovery. 7(11) (pp OF6) | A7 anderer Publikationstyp |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|--|------------------------|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| (1) | NCT01042379 | I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 | A2 andere Intervention |
| (2) | NCT01655225 | A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225 | A2 andere Intervention |
| (3) | NCT02057133 | A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133 | A5 anderer Studientyp |
| (4) | NCT02102490 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490 | A5 anderer Studientyp |
| (5) | NCT02107703 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703 | A2 andere Intervention |
| (6) | NCT02308020 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020 | A5 anderer Studientyp |
| (7) | NCT02441946 | A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|------------------------|
| (8) | NCT02675231 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231 | A1 andere Population |
| (9) | NCT02747004 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004 | A2 andere Intervention |
| (10) | NCT02779751 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751 | A2 andere Intervention |
| (11) | NCT02784795 | A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795 | A2 andere Intervention |
| (12) | NCT02791334 | A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334 | A2 andere Intervention |
| (13) | NCT02792725 | Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725 | A5 anderer Studientyp |
| (14) | NCT02831530 | Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530 | A1 andere Population |
| (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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174 | A2 andere Intervention |
| (16) | NCT03130439 | Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|----------------------------|
| (17) | NCT03155997 | Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997 | A1 andere Population |
| (18) | NCT03227328 | CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328 | A7 anderer Publikationstyp |
| (19) | NCT03280563 | A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563 | A2 andere Intervention |
| (20) | NCT03284957 | Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284957 | A2 andere Intervention |
| (21) | NCT03425838 | Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838 | A7 anderer Publikationstyp |
| (22) | NCT03616587 | Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616587 | A2 andere Intervention |
| (23) | NCT03703466 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703466 | A2 andere Intervention |
| (24) | NCT03763604 | Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763604 | A5 anderer Studientyp |
| (25) | NCT03846583 | Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846583 | A5 anderer Studientyp |
| (26) | NCT03878524 | Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|------------------------------|
| (27) | NCT03939897 | Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939897 | A2 andere Intervention |
| (28) | NCT03979508 | Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979508 | A1 andere Population |
| (29) | NCT03988114 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988114 | A5 anderer Studientyp |
| (30) | NCT04030728 | Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030728 | A5 anderer Studientyp |
| (31) | NCT04031885 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04031885 | A2 andere Intervention |
| (32) | NCT04088032 | Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088032 | A5 anderer Studientyp |
| (33) | NCT04158362 | Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158362 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (34) | NCT04188548 | A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188548 | A2 andere Intervention |
| (35) | NCT04227327 | Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227327 | A5 anderer Studientyp |
| (36) | NCT04256941 | Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256941 | A7 anderer Publikationstyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|------------------------------|
| (37) | NCT04293393 | Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04293393 | A1 andere Population |
| (38) | NCT04305236 | Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305236 | A2 andere Intervention |
| (39) | NCT04305834 | Abemaciclib and Endocrine Therapy in Older Patients With Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305834 | A2 andere Intervention |
| (40) | NCT04316169 | Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316169 | A5 anderer Studientyp |
| (41) | NCT04351230 | T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351230 | A2 andere Intervention |
| (42) | NCT04352777 | Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352777 | A5 anderer Studientyp |
| (43) | NCT04432454 | Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432454 | A2 andere Intervention |
| (44) | NCT04481113 | Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04481113 | A2 andere Intervention |
| (45) | NCT04514159 | A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514159 | A2 andere Intervention |
| (46) | NCT04523857 | ABemaclicliB or Abemaciclib and HydroxyChloroquine to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523857 | A3 andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|------------------------------|
| (47) | NCT04565054 | Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04565054 | A1 andere Population |
| (48) | NCT04584853 | PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584853 | A1 andere Population |
| (49) | NCT04585724 | Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724 | A5 anderer Studientyp |
| (50) | NCT04603183 | Abemaciclib, ET ± paclitaxel in aggressive HR+/HER2- MBC trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603183 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (51) | NCT04614194 | Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614194 | A1 andere Population |
| (52) | NCT04660435 | To Identify Primary Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660435 | A5 anderer Studientyp |
| (53) | NCT04681768 | Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681768 | A5 anderer Studientyp |
| (54) | NCT04707196 | A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707196 | A5 anderer Studientyp |
| (55) | NCT04752332 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752332 | A1 andere Population |
| (56) | NCT04791384 | Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791384 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|------------------------------|
| (57) | NCT04802759 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759 | A2 andere Intervention |
| (58) | NCT04852081 | Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852081 | A5 anderer Studientyp |
| (59) | NCT04920708 | Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920708 | A2 andere Intervention |
| (60) | NCT04923542 | Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542 | A5 anderer Studientyp |
| (61) | NCT04925856 | Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925856 | A5 anderer Studientyp |
| (62) | NCT04964934 | Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964934 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (63) | NCT04975308 | A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Participants With ER+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04975308 | A2 andere Intervention |
| (64) | NCT04985058 | Real-world Data in Patients With Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985058 | A5 anderer Studientyp |
| (65) | NCT05065411 | Efficacy & Safety Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib in Treatment of ER+HER2- Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065411 | A2 andere Intervention |
| (66) | NCT05095207 | Abemaciclib in Combination With Bicalutamide for Androgen Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05095207 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|------------------------|
| (67) | NCT05141240 | A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141240 | A5 anderer Studientyp |
| (68) | NCT05153135 | Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153135 | A5 anderer Studientyp |
| (69) | NCT05169567 | Abemaciclib (LY2835219) Plus Fulvestrant Compared to Placebo Plus Fulvestrant in Previously Treated Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169567 | A2 andere Intervention |
| (70) | NCT05189717 | A Trial of HRS-8080 Tablets in Metastatic or Local Advanced Breast Cancer of Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189717 | A5 anderer Studientyp |
| (71) | NCT05267327 | A Prospective Post-Marketing Observational Safety Study of Verzenios® (Abemaciclib) Among Breast Cancer Patients in China Verzenios® (Abemaciclib) Among Breast. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05267327 | A5 anderer Studientyp |
| (72) | NCT05305924 | Fulvestrant Plus Abemaciclib With or Without Run-In of Fulvestrant in Er-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05305924 | A2 andere Intervention |
| (73) | NCT05307705 | A Study of LOXO-783 in Patients With Breast Cancer/Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05307705 | A2 andere Intervention |
| (74) | NCT05345860 | Adopting the MRD Strategy to Optimize Post-operation Adjuvant Therapies for Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345860 | A1 andere Population |
| (75) | NCT05362760 | Combination of Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Focus on Digital Side Effect Management. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05362760 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|------------------------------|
| (76) | NCT05386108 | Study of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05386108 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (77) | NCT05464173 | Chidamide in Combination With Abemaciclib and Fulvestrant in Breast Cancer Patients Previously Treated With Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464173 | A1 andere Population |
| (78) | NCT05501704 | ETHAN - ET for Male BC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05501704 | A1 andere Population |
| (79) | NCT05524584 | Anastrozole, Fulvestrant & Abemaciclib for HR+HER2-Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05524584 | A5 anderer Studientyp |
| (80) | NCT05548127 | TACTIVE-U: A Study to Learn About the Study Medicine (Called ARV-471) When Given With Other Medicines in People With Advanced or Metastatic Breast Cancer (Sub-Study A). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05548127 | A2 andere Intervention |
| (81) | NCT05563220 | Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05563220 | A2 andere Intervention |
| EU-CTR | | | |
| (82) | 2013-004728-13 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13 | A2 andere Intervention |
| (83) | 2013-005548-27 | A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27 | A5 anderer Studientyp |
| (84) | 2014-004010-28 | A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------|
| (85) | 2014-005486-75 | neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Mo [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75 | A1 andere Population |
| (86) | 2015-003400-24 | monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physic [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24 | A1 andere Population |
| (87) | 2015-005156-94 | Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94 | A1 andere Population |
| (88) | 2016-000288-18 | A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18 | A2 andere Intervention |
| (89) | 2016-004362-26 | A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26 | A1 andere Population |
| (90) | 2017-000690-36 | A Phase ½ Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: | A2 andere Intervention |
| (91) | 2018-001853-28 | An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Br [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001853-28 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------------|
| (92) | 2019-000260-14 | Open-label, randomized, multicenter, phase III study, comparing standard chemotherapy to standard combination of endocrine therapy with Abemaciclib as initial Metastatic treatment among patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000260-14 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (93) | 2019-000510-11 | A Phase 2, open label, multicenter, single arm trial evaluating the activity and safety of Abemaciclib + Aromatase Inhibitors (AIs) after 1st-line treatment with High-Dose Fulvestrant in Hormone-Re [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000510-11 | A5 anderer Studientyp |
| (94) | 2019-001334-34 | Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer \geq 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (95) | 2019-001488-60 | A randomized, controlled, open-label, phase-III trial on Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus stand [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001488-60 | A1 andere Population |
| (96) | 2019-002123-15 | Phase II, randomized, open-label, international, multicenter study to compare efficacy of standard chemotherapy vs. letrozole plus abemaciclib as neoadjuvant therapy in HR-positive/HER2-negative hi [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002123-15 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (97) | 2019-003581-41 | EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003581-41 | A2 andere Intervention |
| (98) | 2019-003897-24 | PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003897-24 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|---|------------------------------|
| (99) | 2020-001648-24 | randomized, 2-arm, open-label, phase II study of abemaciclib combined with endocrine therapy (letrozole or fulvestrant) with or without a short course of induction chemotherapy with paclitaxel as f [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001648-24 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (100) | 2020-004035-24 | eMonarcHER: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk, Node-Positive, HR+, HER2+ Early Brea [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004035-24 | A1 andere Population |
| (101) | 2020-005792-12 | Pilot ‘Window of Opportunity’ Neoadjuvant Study of Abemaciclib in Low-Estrogen Receptor (ER) positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negative Early Breast Cancer (BC). EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005792-12 | A5 anderer Studientyp |
| (102) | 2021-000079-35 | EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator’s Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Neg [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000079-35 | A2 andere Intervention |
| (103) | 2021-000546-17 | SERENA-6: A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (104) | 2021-000845-42 | Impact of time of alpelisib administration, concomitant fasting and low carbohydrate diet on alpelisib toxicity and efficacy; a pilot randomized controlled phase IIb trial - ITACA. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000845-42 | A2 andere Intervention |
| (105) | 2021-002301-10 | postMONARCH: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Fulvestrant to Placebo plus Fulvestrant in Participants with HR+, HER2-, Advan [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002301-10 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|---|----------------------------|
| (106) | 2017-002334-23 | Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23 | A7 anderer Publikationstyp |
| ICTRP | | | |
| (107) | CTRI/2017/10/010017 | Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017 | A1 andere Population |
| (108) | CTRI/2020/12/030021 | Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030021 | A5 anderer Studientyp |
| (109) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829 | A1 andere Population |
| (110) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011457 | A2 andere Intervention |
| (111) | EUCTR2014-005042-21-BE | A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-BE | A1 andere Population |
| (112) | EUCTR2014-005042-21-ES | A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-ES | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|------------------------|
| (113) | EUCTR2015-003400-24-BE | A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-BE | A2 andere Intervention |
| (114) | EUCTR2015-003400-24-ES | A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES | A1 andere Population |
| (115) | EUCTR2015-004398-33-NL | The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL | A5 anderer Studientyp |
| (116) | EUCTR2015-005156-94-BE | Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE | A2 andere Intervention |
| (117) | EUCTR2016-000288-18-ES | A Study of Abemaciclib Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000288-18-ES | A2 andere Intervention |
| (118) | EUCTR2016-002218-36-GB | A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-GB | A1 andere Population |
| (119) | EUCTR2016-002218-36-HU | A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-HU | A1 andere Population |
| (120) | EUCTR2016-004362-26-DE | A study to compare treatment after surgery of abemaciclib combined with standard endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with early stage breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|------------------------|
| (121) | EUCTR2016-004537-25-FR | ABORL - A Phase II trial aiming to evaluate the clinical interest of ABEMACICLIB in patients with locally advanced/metastatic head and neck cancer harboring an homozygous deletion of CDKN2A, and/or an amplification of CCND1 and/or of CDK6 refractory to standards treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004537-25-FR | A1 andere Population |
| (122) | EUCTR2017-000123-28-BE | Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-BE | A1 andere Population |
| (123) | EUCTR2017-000123-28-FR | Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-FR | A1 andere Population |
| (124) | EUCTR2017-003353-41-GB | Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) - Including the following treatment arms: MiST 1 rucaparib MiST 2 abemaciclib MiST 3 pembrolizumab in combination with bemcentinib MiST 4 atezolizumab in combination with bevacizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003353-41-GB | A1 andere Population |
| (125) | EUCTR2018-001853-28-ES | A Study Investigating the Impact of Food on Tolerability of Abemaciclib for Patients with Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001853-28-ES | A2 andere Intervention |
| (126) | EUCTR2019-000510-11-IT | Clinical study to evaluate the activity and safety of Aromatase inhibitors administered together with Abemaciclib in patients with advanced breast cancer after treatment with high-dose Fulvestrant. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000510-11-IT | A1 andere Population |
| (127) | EUCTR2019-001334-34-BE | A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-BE | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|------------------------------|
| (128) | EUCTR2019-001334-34-FR | A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-FR | A2 andere Intervention |
| (129) | EUCTR2019-001488-60-DE | Adjuvant Therapy comparing standard endocrine therapy combined with abemaciclib versus standard adjuvant therapy in (clinical or genomic) high risk, hormone receptor positive and HER2 receptor negative, early breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001488-60-DE | A1 andere Population |
| (130) | EUCTR2019-003897-24-GB | POETIC-A: PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003897-24-GB | A1 andere Population |
| (131) | EUCTR2021-000079-35-AT | EMBER-3: A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice Endocrine therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with ER+, HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000079-35-AT | A2 andere Intervention |
| (132) | EUCTR2021-000079-35-BE | EMBER-3: A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice Endocrine therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with ER+, HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000079-35-BE | A2 andere Intervention |
| (133) | EUCTR2021-000079-35-DE | EMBER-3: A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice Endocrine therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with ER+, HER2-Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000079-35-DE | A2 andere Intervention |
| (134) | EUCTR2021-000546-17-ES | A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000546-17-ES | A3 andere Vergleichstherapie |
| (135) | EUCTR2021-000546-17-HU | A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000546-17-HU | A3 andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|--|------------------------|
| (136) | EUCTR2021-000689-14-FI | Finnish national phase 2 study to evaluate targeted drug treatment in advanced cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000689-14-FI | A5 anderer Studientyp |
| (137) | EUCTR2021-002301-10-DK | Abemaciclib plus Fulvestrant compared to Placebo plus Fulvestrant in HR+, HER2-, Advanced or Metastatic Breast Cancer previously treated with a CDK4/6 Inhibitor and Endocrine Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002301-10-DK | A2 andere Intervention |
| (138) | ISRCTN10597735 | Patients' expectations and experiences of abemaciclib and hormone therapy for early-stage high-risk breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10597735 | A1 andere Population |
| (139) | JPRN-JapicCTI-132382 | A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132382 | A2 andere Intervention |
| (140) | 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. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614 | A2 andere Intervention |
| (141) | JPRN-JapicCTI-142683 | JUNIPER : A randomized Phase 3 study of abemaciclib plus best supportive care versus erlotinib plus best supportive care in patients with Stage IV NSCLC with a detectable KRAS mutation who have progressed after platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142683 | A1 andere Population |
| (142) | JPRN-JapicCTI-173668 | I3Y-MC-JPCF. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173668 | A1 andere Population |
| (143) | JPRN-JapicCTI-194782 | Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer(WJOG11418B Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194782 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|---------------------|---|------------------------------|
| (144) | JPRN-jRCT2011210033 | A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole)+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC Patients With Detectable ESR1 Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment With Aromatase Inhibitor+ CDK4/6 Inhibitor- A ctDNA Guided Early Switch Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210033 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (145) | JPRN-jRCT2031210364 | ONO-4578-06:Phase I study of ONO-4578 and letrozole plus CDK4 /6 inhibitors in breast cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210364 | A2 andere Intervention |
| (146) | JPRN-jRCT2041210026 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210026 | A1 andere Population |
| (147) | JPRN-jRCT2051210102 | EMBER-3: A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with ER+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210102 | A2 andere Intervention |
| (148) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190154 | A2 andere Intervention |
| (149) | JPRN-jRCTs031210129 | abemaciclib rechallenge upon progression to abemaciclib combination therapies for ER-positive metastatic breast cancer patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210129 | A5 anderer Studientyp |
| (150) | JPRN-UMIN000036970 | Biomarker analysis: Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer (NEWFLAME) WJOG11418B-TR. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036970 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|--------------------|--|------------------------|
| (151) | JPRN-UMIN000037395 | Prospective Cohort Study of Endocrine Therapy with Abemaciclib for Chemotherapy-Treated Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037395 | A5 anderer Studientyp |
| (152) | JPRN-UMIN000038806 | Observational Study of Drug-Induced Lung Injury Caused by Abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038806 | A5 anderer Studientyp |
| (153) | JPRN-UMIN000040357 | Nested Case Control Study of Abemaciclib-induced Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040357 | A5 anderer Studientyp |
| (154) | JPRN-UMIN000043149 | The Real-World Data of Treatment with Abemaciclib for HR-positive HER2-negative Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043149 | A5 anderer Studientyp |
| (155) | JPRN-UMIN000045432 | LIBRA trial: A Randomized trial to assess clinical utility of LINE-electronic patient reported outcomes for the management of adverse events in breast cancer patients treated with abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045432 | A5 anderer Studientyp |
| (156) | JPRN-UMIN000046611 | Evaluation of association of HLA and ABCG2 alleles with Severe interstitial lung disease (ILD) and hepatotoxicity in patients receiving abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046611 | A1 andere Population |
| (157) | KCT0003443 | Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003443 | A1 andere Population |
| (158) | KCT0004338 | Phase II Study of Abemaciclib plus Trastuzumab biosimilar(Herzuma®) ± Fulvestrant in Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer in Brain who Progressed after HER2 directed Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004338 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------|
| (159) | KCT0005293 | A phase IB/II study of abemaciclib with paclitaxel for CDK4/6 pathway activated tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005293 | A2 andere Intervention |
| (160) | NCT01042379 | I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379 | A2 andere Intervention |
| (161) | NCT01394016 | A Phase 1 Study of LY2835219 In Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394016 | A2 andere Intervention |
| (162) | NCT01655225 | A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225 | A5 anderer Studientyp |
| (163) | NCT01739309 | Study of LY2835219 for Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739309 | A1 andere Population |
| (164) | NCT01913314 | A Study of Carbon-14-Labeled LY2835219 ([¹⁴ C]-LY2835219) in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913314 | A1 andere Population |
| (165) | NCT02014129 | A Study of LY2835219 in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014129 | A2 andere Intervention |
| (166) | NCT02057133 | A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133 | A5 anderer Studientyp |
| (167) | NCT02059148 | A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059148 | A1 andere Population |
| (168) | NCT02079636 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (169) | NCT02102490 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490 | A1 andere Population |
| (170) | NCT02107703 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703 | A2 andere Intervention |
| (171) | NCT02117648 | A Study of LY2835219 in Participants With Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117648 | A5 anderer Studientyp |
| (172) | NCT02152631 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152631 | A1 andere Population |
| (173) | NCT02256267 | A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256267 | A1 andere Population |
| (174) | NCT02308020 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020 | A2 andere Intervention |
| (175) | NCT02327143 | A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327143 | A1 andere Population |
| (176) | NCT02387814 | A Study of Abemaciclib in Participants With Varying Degrees of Liver Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387814 | A5 anderer Studientyp |
| (177) | NCT02411591 | A Study of Necitumumab and Abemaciclib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411591 | A1 andere Population |
| (178) | NCT02441946 | A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (179) | NCT02450539 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450539 | A1 andere Population |
| (180) | NCT02482935 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Healthy Participants With and Without Food. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482935 | A1 andere Population |
| (181) | NCT02523014 | Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523014 | A1 andere Population |
| (182) | NCT02644460 | Abemaciclib in Children With DIPG or Recurrent/Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644460 | A1 andere Population |
| (183) | NCT02672423 | A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672423 | A1 andere Population |
| (184) | NCT02675231 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231 | A1 andere Population |
| (185) | NCT02677844 | A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677844 | A1 andere Population |
| (186) | NCT02688088 | A Study of Abemaciclib in Participants With Cancer That is Advanced or Has Spread to Another Part(s) of the Body. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02688088 | A2 andere Intervention |
| (187) | NCT02693535 | TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535 | A2 andere Intervention |
| (188) | NCT02745769 | A Study in Advanced Cancers Using Ramucirumab (LY3009806) and Other Targeted Agents. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745769 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------|
| (189) | NCT02747004 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004 | A2 andere Intervention |
| (190) | NCT02779751 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751 | A5 anderer Studientyp |
| (191) | NCT02784795 | A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795 | A2 andere Intervention |
| (192) | NCT02791334 | A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334 | A2 andere Intervention |
| (193) | NCT02792725 | Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725 | A5 anderer Studientyp |
| (194) | NCT02831530 | Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530 | A1 andere Population |
| (195) | NCT02846987 | Study of Abemaciclib in Dedifferentiated Liposarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846987 | A1 andere Population |
| (196) | NCT02857270 | A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857270 | A2 andere Intervention |
| (197) | NCT02884089 | A Study of the Effect of Abemaciclib on Metformin and Iohexol in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884089 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (198) | NCT02919696 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Native Chinese Participants With Advanced and/or Metastatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919696 | A2 andere Intervention |
| (199) | NCT02981342 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Previously Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981342 | A1 andere Population |
| (200) | NCT02981940 | A Study of Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981940 | A1 andere Population |
| (201) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174 | A2 andere Intervention |
| (202) | NCT03130439 | Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439 | A1 andere Population |
| (203) | NCT03155997 | Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155997 | A1 andere Population |
| (204) | NCT03220646 | Abemaciclib (LY2835219) in Patients With Recurrent Primary Brain Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220646 | A1 andere Population |
| (205) | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|----------------------------|
| (206) | NCT03284957 | Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284957 | A2 andere Intervention |
| (207) | NCT03292250 | Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250 | A1 andere Population |
| (208) | NCT03310879 | Study of the CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib in Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Genes Encoding D-type Cyclins or Amplification of CDK4 or CDK6. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310879 | A2 andere Intervention |
| (209) | NCT03339843 | Multiorgan Metabolic Imaging Response Assessment of Abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339843 | A1 andere Population |
| (210) | NCT03356223 | Evaluation of ABEMACICLIB Monotherapy in Patients With Locally Advanced/Metastatic Head and Neck Cancer After Failure of Platinum and Cetuximab or Anti-EGFR-based Therapy and Harboring an Homozygous Deletion of CDKN2A, and/or an Amplification of CCND1 and/or of CDK6. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356223 | A5 anderer Studientyp |
| (211) | NCT03356587 | A Biomarker-driven, Open Label, Single Arm, Multicentre Phase II Study of Abemaciclib in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Failed to Platinum-based Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356587 | A1 andere Population |
| (212) | NCT03425838 | Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425838 | A7 anderer Publikationstyp |
| (213) | NCT03531645 | Fulvestrant Plus Abemaciclib in Women With Advanced Low Grade Serous Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531645 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (214) | NCT03616587 | Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616587 | A2 andere Intervention |
| (215) | NCT03643510 | Evaluating Cancer Response to Treatment With Abemaciclib and Fulvestrant in Women With Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643510 | A1 andere Population |
| (216) | NCT03655444 | Abemaciclib + Nivolumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma That Progressed or Recurred Within Six Months After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655444 | A1 andere Population |
| (217) | NCT03675893 | Abemaciclib With Letrozole in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675893 | A1 andere Population |
| (218) | NCT03703466 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703466 | A2 andere Intervention |
| (219) | NCT03732703 | Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703 | A1 andere Population |
| (220) | NCT03763604 | Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763604 | A5 anderer Studientyp |
| (221) | NCT03781960 | Abemaciclib and Nivolumab for Subjects With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781960 | A1 andere Population |
| (222) | NCT03837821 | (CLONEVO): Cell cycLe inhibiON to Target the EVolution of UrOthelial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837821 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (223) | NCT03846583 | Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583 | A5 anderer Studientyp |
| (224) | NCT03878524 | Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524 | A5 anderer Studientyp |
| (225) | NCT03891784 | Abemaciclib in Treating Patients With Advanced, Refractory, and Unresectable Digestive System Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891784 | A1 andere Population |
| (226) | NCT03905889 | A Study of Abemaciclib in Combination With Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905889 | A1 andere Population |
| (227) | NCT03938337 | Abemaciclib and Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03938337 | A1 andere Population |
| (228) | NCT03939897 | Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939897 | A2 andere Intervention |
| (229) | NCT03969706 | Abemaciclib in Patients With Oligodendroglioma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969706 | A1 andere Population |
| (230) | NCT03979508 | Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979508 | A1 andere Population |
| (231) | NCT03988114 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988114 | A5 anderer Studientyp |
| (232) | NCT03994796 | Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994796 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|-----------------------|
| (233) | NCT03997448 | Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448 | A1 andere Population |
| (234) | NCT04003896 | A Study to Evaluate Abemaciclib in Advanced Biliary Tract Carcinoma Who Failed Prior First Line Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003896 | A1 andere Population |
| (235) | NCT04010357 | Targeted Therapy With CDK4/6 Inhibitors in Chemo-Refractory, Rb Wild-Type Extensive SCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010357 | A1 andere Population |
| (236) | NCT04030728 | Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04030728 | A5 anderer Studientyp |
| (237) | NCT04031885 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04031885 | A5 anderer Studientyp |
| (238) | NCT04040205 | Abemaciclib for Bone and Soft Tissue Sarcoma With Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Pathway Alteration. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040205 | A1 andere Population |
| (239) | NCT04049227 | Abemaciclib and Letrozole in Treating Patients With Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049227 | A1 andere Population |
| (240) | NCT04071262 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071262 | A1 andere Population |
| (241) | NCT04074785 | Pilot Study of Abemaciclib With Bevacizumab in Recurrent Glioblastoma Patients With Loss of CDKN2A/B or Gain or Amplification of CDK4/6. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074785 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------------|
| (242) | NCT04088032 | Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088032 | A5 anderer Studientyp |
| (243) | NCT04092673 | Study of eFT226 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092673 | A5 anderer Studientyp |
| (244) | NCT04118036 | Abemaciclib + Pembrolizumab In Glioblastoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118036 | A1 andere Population |
| (245) | NCT04158362 | Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158362 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (246) | NCT04165031 | A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165031 | A2 andere Intervention |
| (247) | NCT04169074 | Immune Modulation by Abemaciclib in HNSCC. (AIM Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169074 | A1 andere Population |
| (248) | NCT04188548 | A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188548 | A2 andere Intervention |
| (249) | NCT04220892 | Pilot Study of Pembrolizumab Combined With Pemetrexed or Abemaciclib for High Grade Glioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220892 | A1 andere Population |
| (250) | NCT04227327 | Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04227327 | A5 anderer Studientyp |
| (251) | NCT04238819 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Temozolomide and Irinotecan and Abemaciclib in Combination With Temozolomide in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238819 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------------|
| (252) | NCT04256941 | Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256941 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (253) | NCT04272645 | Abemaciclib With or Without Atezolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272645 | A1 andere Population |
| (254) | NCT04293393 | Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04293393 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (255) | NCT04298983 | Abemaciclib in Combination With Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298983 | A1 andere Population |
| (256) | NCT04305236 | Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305236 | A2 andere Intervention |
| (257) | NCT04305834 | Abemaciclib and Endocrine Therapy in Older Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305834 | A2 andere Intervention |
| (258) | NCT04316169 | Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316169 | A5 anderer Studientyp |
| (259) | NCT04351230 | T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351230 | A2 andere Intervention |
| (260) | NCT04352777 | Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352777 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------|
| (261) | NCT04391595 | LY3214996 Plus Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391595 | A1 andere Population |
| (262) | NCT04393285 | Abemaciclib and Letrozole to Treat Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393285 | A1 andere Population |
| (263) | NCT04408924 | Abemaciclib (LY2835219) in Men With Heavily Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408924 | A1 andere Population |
| (264) | NCT04432454 | Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432454 | A2 andere Intervention |
| (265) | NCT04469764 | Abemaciclib for the Treatment of Recurrent Ovarian or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469764 | A1 andere Population |
| (266) | NCT04481113 | Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04481113 | A2 andere Intervention |
| (267) | NCT04514159 | A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514159 | A2 andere Intervention |
| (268) | NCT04523857 | Abemaciclib or Abemaciclib and Hydroxychloroquine to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523857 | A2 andere Intervention |
| (269) | NCT04534283 | A Basket Trial of an ERK1/2 Inhibitor (LY3214996) in Combination With Abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534283 | A2 andere Intervention |
| (270) | NCT04545710 | Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------------|
| (271) | NCT04552769 | Abemaciclib in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552769 | A1 andere Population |
| (272) | NCT04565054 | Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04565054 | A1 andere Population |
| (273) | NCT04584853 | PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04584853 | A1 andere Population |
| (274) | NCT04585724 | Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585724 | A5 anderer Studientyp |
| (275) | NCT04594005 | CDK4/6 Tumor, Abemaciclib, Paclitaxel. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04594005 | A5 anderer Studientyp |
| (276) | NCT04603183 | ABemaciclib, ET ± paclitaxel in aGgressive HR+/HER2- MBC trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603183 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (277) | NCT04614194 | Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614194 | A1 andere Population |
| (278) | NCT04616183 | LY3214996 and Cetuximab Alone or in Combination With Abemaciclib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616183 | A1 andere Population |
| (279) | NCT04627064 | ABEMA Alone or in COMBO With MK-6482. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04627064 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------|
| (280) | NCT04633239 | Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239 | A1 andere Population |
| (281) | NCT04681768 | Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04681768 | A5 anderer Studientyp |
| (282) | NCT04707196 | A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707196 | A5 anderer Studientyp |
| (283) | NCT04750928 | Cyclin-Dependent Kinase (CDK)4/6 Inhibitor Abemaciclib for Neurofibromatosis Type I (NF1) Related Atypical Neurofibromas. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750928 | A1 andere Population |
| (284) | NCT04751929 | Abemaciclib With or Without Atezolizumab for mCRPC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04751929 | A1 andere Population |
| (285) | NCT04752332 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752332 | A1 andere Population |
| (286) | NCT04791384 | Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791384 | A5 anderer Studientyp |
| (287) | NCT04801966 | Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801966 | A5 anderer Studientyp |
| (288) | NCT04802759 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802759 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------------|
| (289) | NCT04852081 | Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04852081 | A5 anderer Studientyp |
| (290) | NCT04921904 | Abemaciclib Plus Ramucirumab for Esophageal/Gastroesophageal Junction Ca. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04921904 | A1 andere Population |
| (291) | NCT04923542 | Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923542 | A5 anderer Studientyp |
| (292) | NCT04931342 | A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients With Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04931342 | A1 andere Population |
| (293) | NCT04941274 | Abemaciclib in Patients With HIV-associated and HIV-negative Kaposi Sarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941274 | A1 andere Population |
| (294) | NCT04956640 | Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956640 | A5 anderer Studientyp |
| (295) | NCT04964934 | Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964934 | A3 andere Vergleichstherapie |
| (296) | NCT04967521 | SARC041: Study of Abemaciclib Versus Placebo in Patients With Advanced Dedifferentiated Liposarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967521 | A1 andere Population |
| (297) | NCT04985058 | Real-world Data in Patients With Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04985058 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|--|------------------------|
| (298) | NCT05065411 | Efficacy & Safety Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib in Treatment of ER+HER2- Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05065411 | A2 andere Intervention |
| (299) | NCT05113537 | Abemaciclib Before 177Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05113537 | A1 andere Population |
| (300) | NCT05141240 | A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141240 | A5 anderer Studientyp |
| (301) | NCT05153135 | Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153135 | A5 anderer Studientyp |
| (302) | NCT05159245 | The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05159245 | A5 anderer Studientyp |
| (303) | NCT05169567 | Abemaciclib (LY2835219) Plus Fulvestrant Compared to Placebo Plus Fulvestrant in Previously Treated Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05169567 | A2 andere Intervention |
| (304) | NCT05189717 | A Trial of HRS-8080 Tablets in Metastatic or Local Advanced Breast Cancer of Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05189717 | A5 anderer Studientyp |
| (305) | NCT05267327 | A Prospective Post-Marketing Observational Safety Study of Verzenios® (Abemaciclib) Among Breast Cancer Patients in China Verzenios® (Abemaciclib) Among Breast. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267327 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|------------------------|
| (306) | NCT05288166 | A Study of Abemaciclib (LY2835219) With Abiraterone in Men With Prostate Cancer That Has Spread to Other Parts of the Body and is Expected to Respond to Hormonal Treatment (Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05288166 | A1 andere Population |
| (307) | NCT05305924 | Fulvestrant Plus Abemaciclib With or Without Run-In of Fulvestrant in Er-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05305924 | A2 andere Intervention |
| (308) | NCT05307705 | A Study of LOXO-783 in Patients With Breast Cancer/Other Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05307705 | A2 andere Intervention |
| (309) | NCT05362760 | Combination of Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Focus on Digital Side Effect Management. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05362760 | A5 anderer Studientyp |
| (310) | NCT05372640 | Testing the Safety and Efficacy of the Combination of Two Anti-cancer Drugs, ZEN003694 and Abemaciclib, for Adult and Pediatric Patients (12-17 Years) With Metastatic or Unresectable NUT Carcinoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372640 | A2 andere Intervention |
| (311) | NCT05386108 | Study of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05386108 | A2 andere Intervention |
| (312) | NCT05413304 | Abemaciclib Neuropharmacokinetics of Diffuse Midline Glioma Using Intratumoral Microdialysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05413304 | A1 andere Population |
| (313) | NCT05440786 | CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05440786 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| (314) | NCT05464173 | Chidamide in Combination With Abemaciclib and Fulvestrant in Breast Cancer Patients Previously Treated With Palbociclib. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464173 | A2 andere Intervention |
| (315) | NCT05501704 | ETHAN - ET for Male BC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05501704 | A1 andere Population |
| (316) | NCT05524584 | Anastrozole, Fulvestrant & Abemaciclib for HR+HER2-Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05524584 | A2 andere Intervention |
| (317) | NCT05548127 | TACTIVE-U: A Study to Learn About the Study Medicine (Called ARV-471) When Given With Other Medicines in People With Advanced or Metastatic Breast Cancer (Sub-Study A). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05548127 | A2 andere Intervention |
| (318) | NTR6494 | Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 07.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6494 | A7 anderer Publikationstyp |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 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 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-3

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine endokrine Therapie für dieses Stadium erhalten haben. Nullhypothese: Gleichheit der Behandlungsarme Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bzw. Placebo+Anastrozol/Letrozol bzgl. der Überlebensfunktionen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Zeit. |
| 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 | <u>Änderung vom 13.11.2015:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Anzahl benötigter Ereignisse für die erste Interimsanalyse (ca. 189) und zweite Interimsanalyse (ca. 230) zum progressionsfreien Überleben. • Änderung der Grenze des stratifizierten HR zum (vom Prüfarzt bewerteten) progressionsfreien Überleben: 0,56 zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse oder 0,6 zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse. • Reduktion der Anzahl benötigter Ereignisse für die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens (von ursprünglich 312 auf 270 Ereignisse). <u>Änderung vom 16.12.2016:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Interimsanalyse statt zwei bei 189 Ereignissen im progressionsfreien Überleben mit Schranke des HR von 0,56. • Vorgezogene finale Analyse nach 240 (statt 270) Ereignissen im progressionsfreien Überleben. <u>Änderung vom 31.03.2017:</u> Die Analyse des Gesamtüberlebens nach ursprünglich 236 Ereignissen wurde ersetzt durch zwei Analysen nach 189 bzw. 252 Ereignissen. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> 1. Diagnose eines HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung sollte möglichst eine Biopsie erwogen werden, um |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>den HR- und HER2-Status erneut zu bewerten, wenn klinisch indiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um das Kriterium einer HR-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 für den Brustkrebs keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein. <p>2. Lokal rezidierte oder metastasierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungs-therapie mit kurativer Intention.</p> <p>3. Postmenopausaler Status definiert durch eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige bilaterale Oophorektomie • Alter ≥ 60 Jahre • Alter < 60 Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe, bedingt durch Tamoxifen, Toremifen, Ovarialsuppression oder Chemotherapie) für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol müssen im postmenopausalen Bereich liegen. <p>4. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v. 1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung • Nichtmessbare Erkrankung, die nur die Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente <p>5. ECOG-PS ≤ 1</p> <p>6. Angemessene Organfunktion definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hämatologisch: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ und Hämoglobin ≥ 8 g/dL • hepatisch: Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, ALT und AST $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasen) • renal: Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ <p>7. Unterbrechung vorheriger lokaler Strahlungs-therapien von mindestens zwei Wochen vor Randomisierung zur Erholung von akuten Wirkungen der Therapie (bis toxische Wirkung auf das Ausgangslevel oder höchstens Grad 1 zurückgeht) ausgenommen verbleibende Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p> <p>8. Weiblich und ≥ 18 Jahre</p> <p>9. Fähigkeit Kapseln zu schlucken</p> <p>10. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten</p> <p>11. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>12. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist nicht bloß durch die Anwesenheit von viszeralen Metastasen gekennzeichnet, sondern beinhaltet auch schwere Organfunktionsstörungen, festgestellt durch Symptome und Anzeichen, Laborergebnisse und rasches Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>13. Inflammatorisches Mammakarzinom</p> <p>14. Klinischer Nachweis oder medizinische Vorgeschichte von Metastasen des Zentralnervensystems. Ein Screening war für die Aufnahme in die Studie nicht erforderlich.</p> <p>15. Aktuelle oder frühere endokrine Therapie zur Behandlung eines lokal rezidierten oder metastasierten Brustkrebs. Hinweis: Eine Patientin kann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie zuvor eine (neo-)adjuvante endokrine Therapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Antiöstrogene und Aromatasehemmer) für eine lokale Erkrankung erhalten hat. Zudem werden Patientinnen eingeschlossen, die seit weniger als zwei Wochen Aromatasehemmer in diesem Krankheitsstadium erhalten haben, wenn sie sofort mit dem Screening beginnen und zustimmen, die Aromatasehemmer-Therapie bis zum Behandlungsbeginn der Studie auszusetzen.</p> <p>16. Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Zeitraum von ≤ 12 Monate nach Beendigung der Behandlung.</p> <p>17. Aktuelle oder frühere Chemotherapie zur Behandlung eines lokal rezidierten oder metastasierten Brustkrebs. Hinweis: Eine Patientin kann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie zuvor eine (neo-)adjuvante Chemotherapie für eine lokale Erkrankung erhalten hat.</p> <p>18. Frühere Behandlung mit Everolimus</p> <p>19. Vorangegangene Behandlung mit einem CDK4- und CDK6-Inhibitor (oder Teilnahme an einer Studie mit CDK4/6-Inhibitoren, in der die Behandlungszuteilung noch verblindet ist).</p> <p>20. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den Receptor activator of nuclear factor kappa-B Liganden (RANK-L) richten (wie bspw. Denosumab) < 7 Tage vor Randomisierung.</p> <p>21. Gegenwärtige Einnahme eines Studienmedikaments oder Teilnahme an anderer medizinischer Untersuchung, die wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie kompatibel ist. Wenn ein Patient aktuell in einer klinischen Studie mit einem nicht zugelassenen Produkt ist, dann ist das Einverständnis eines für die klinische Forschung zuständigen Arztes von Lilly notwendig, um die Eignung festzustellen.</p> <p>22. Vorangegangene Behandlung mit einem Wirkstoff, der noch keinerlei Zulassung hat, innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung für nichtmyelosuppressive Wirkstoffe bzw. 21 Tage für myelosuppressive Wirkstoffe.</p> <p>23. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung damit die postoperative Heilung der Operationswunde stattfinden kann.</p> <p>24. Impfung gegen Gelbfieber innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.</p> |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>25. Ernsthaft vorbestehende medizinische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme verhindert (z. B. große chirurgische Resektion den Magen oder den Dünndarm betreffend, bestehender Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)</p> <p>26. Persönliche Vorgeschichte einer der folgenden Zustände innerhalb der letzten 12 Monate: Ohnmachtsanfall kardiovaskulären Ursprungs, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder plötzlicher Herzstillstand.</p> <p>27. Vorgeschichte jeglicher anderer Krebserkrankung (ausgenommen Nichtmelanom-Hautkrebs und Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses), sofern nicht in kompletter Remission ohne Therapie innerhalb der letzten drei Jahre befindlich.</p> <p>28. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation</p> <p>29. Aktive bakterielle Infektion, Pilzinfektion oder detektierbare virale Infektion (z. B. HIV oder Hepatitis). Ein Screening ist für den Studieneinschluss nicht notwendig.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde von 169 Prüfarzten an 158 Studienzentren (22 Länder) durchgeführt. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Patientinnen im Studienarm Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol erhielten von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus 150 mg Abemaciclib alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie entweder 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol einmal täglich.</p> <p>Im Studienarm Placebo+Anastrozol/Letrozol erhielten die Patientinnen von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus Placebo alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie entweder 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol einmal täglich.</p> |
| 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 einem Aromatasehemmer gegenüber einer Therapie mit Placebo mit einem Aromatasehemmer in Bezug auf progressionsfreies Überleben bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, die vorher keine systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber einer Therapie mit Placebo mit einem Aromatasehemmer im Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Überlebensrate nach 1, 2, und 3 Jahren • Objektive Ansprechrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen) • Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen) • Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + anhaltender stabiler Krankheitsstatus) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + anhaltender stabiler Krankheitsstatus für mindestens 6 Monate) • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D) • Pharmakokinetik von Abemaciclib, seiner Metaboliten und der Behandlung mit Aromatasehemmer <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung potenzieller Biomarker, die mit dem Wirkmechanismus von Abemaciclib, dem Zellzyklus und/oder der Pathogenese des Brustkrebses assoziiert sind. • Untersuchung der Veränderung der Tumorgroße |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht berichtet. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Für die Studie war geplant, 450 Patientinnen in einem Verhältnis von 2:1 zu randomisieren.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimsanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überlebens aufzunehmen. Es war eine Interimsanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant. Die Interimsanalyse war durchzuführen, wenn ungefähr 189 Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren. Die Durchführung der finalen Analyse war nach etwa 240 Ereignissen objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache geplant. Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-Rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0,67 führt diese Stichprobengröße zu einer statistischen Power von mehr als 80%, um die Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber dem Behandlungsarms Placebo in Kombination mit einem Aromatasehemmer zu zeigen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><u>Sicherheits-Interimsanalysen</u></p> <p>Während der Studie wurden etwa alle drei Monate Sicherheits-Interimsanalysen durchgeführt. Die erste Sicherheits-Interimsanalyse wurde etwa einen Monat nachdem der neunzigste Patient in die Studie aufgenommen wurde, durchgeführt. Die Sicherheits-Interimsanalysen wurden durchgeführt, um das Sicherheitsprofil der Kombination Abemaciclib mit Aromatasehemmer zu bewerten.</p> <p><u>Wirksamkeits-Interimsanalysen</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Eine Wirksamkeits-Interimsanalyse zum progressionsfreien Überleben und drei Interimsanalysen zum Gesamtüberleben waren geplant, welche vom DMC bzw. Sponsor durchgeführt wurden. Das DMC sollte die Entblindung vorschlagen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des durch den Prüfarzt bewerteten progressionsfreien Überlebens war signifikant zum einseitigen Signifikanzniveau 0,00025 mit stratifiziertem $HR < 0,56$ für progressionsfreies Überleben. • Ein unabhängiger Review bestätigt die durch den Prüfarzt bewertete Analyse des progressionsfreien Überlebens. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. Die Studienzentren waren aufgefordert, die spezifizierten Aromatasehemmer zum Zeitpunkt der Randomisierung einzugeben. |
| 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) • Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine vorangegangene endokrine Therapie) |
| 9 | <p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p> | Die Prüfarzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten. |
| 10 | <p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die</p> | Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyse Set. In diesem sind alle Patientinnen enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt.</p> <p>Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse-Set, welches alle Patientinnen enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Aromatasehemmers erhalten haben.</p> <p>Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patientinnen, die ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben.</p> <p>Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben.</p> <p>Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf 95%-Level, falls nicht anders angegeben.</p> <p>Multiple Vergleiche/Multiplizität für das Gesamtüberleben:</p> <p>Das Gesamtüberleben war als kontrollierter (gated) sekundärer Endpunkt festgelegt, wobei das Gesamtüberleben nur getestet wurde, wenn der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens signifikant war. Neben der ITT-Population gibt es eine Viszerale Sub-Population (VIS-Population), die ebenfalls alpha-kontrolliert war.</p> <p>Für das Gesamtüberleben waren drei Analysen geplant (zwei Interimsanalysen und eine finale Analyse). Die Analysen sollten durch die folgende jeweilige Anzahl an Ereignissen (Todesfällen) getriggert werden:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse OS IA1: 189 Ereignisse in der ITT-Population, unabhängig von der Anzahl an Ereignissen in der VIS-Population • Interimsanalyse OS IA2: 252 Ereignisse in der ITT-Population, unabhängig von der Anzahl an Ereignissen in der VIS-Population • Finale Analyse: mindestens 315 Ereignisse in der ITT-Population und mindestens 189 Ereignisse in der VIS-Population <p>Nach einem positiven Ergebnis für das progressionsfreie Überleben wurde das einseitige Alpha von 0,025 zwischen der VIS-Population und der ITT-Population mittels eines grafischen Ansatzes aufgeteilt, mit einer initialen Aufteilung von 0,005 für die VIS-Population und 0,020 für die ITT-Population.</p> <p>Die kumulative einseitige Typ 1 Gesamt-Fehlerrate innerhalb jeder Population wurde mittels der Lan-Demets Methode mit einer O'Brien-Fleming Spending-Funktion eingehalten, wodurch die Grenzen für die Interimsanalysen vorgegeben waren [118]. Die geplanten Testlevel für jede Analyse und die tatsächlichen Alpha-Level wurden gemäß der Rückweisungshistorie und der Alpha-Spending-Funktionen basierend auf der beobachteten Anzahl an Ereignissen angepasst.</p> <p>Der vorliegende Datenschnitt vom 02.07.2021 entspricht der zweiten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Es wurden 255 Ereignisse beobachtet, korrespondierend zu einem p-Wert für statistische Signifikanz (zweiseitig) von $\leq 0,018$ für die ITT-Population (gemäß der O'Brien-Fleming Spending-Funktion).</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • NSAI zu Zyklus 1 (Anastrozol vs. Letrozol) • Krankheitsstadium (de novo Metastasierung vs. wiederkehrende Metastasierung vs. lokoregionäres Rezidiv) • Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) • Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien) • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) • Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden. | <u>Abemaciclib+Aromatasehemmer:</u> a) 328 b) 327 c) 328 <u>Placebo+Aromatasehemmer:</u> a) 165 b) 161 c) 165 |
| 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> 18.11.2014 (erste Patientin behandelt) 11.11.2015 (letzte Patientin behandelt) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 7 Tage) solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie laufend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|------------------|--------------------|
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Bzw.: Beziehungsweise; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; dL: Deziliter; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ER: Östrogenrezeptor; Ggf: Gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio/Hormonrezeptor; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; mg: Milligramm; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; OS: Gesamtüberleben; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT-Analyse-Set: Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set; ULN: Upper Limit of Normal; VIS-Population: Viszerale Sub-Population; Vs.: Versus; Z. B.: Zum Beispiel | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

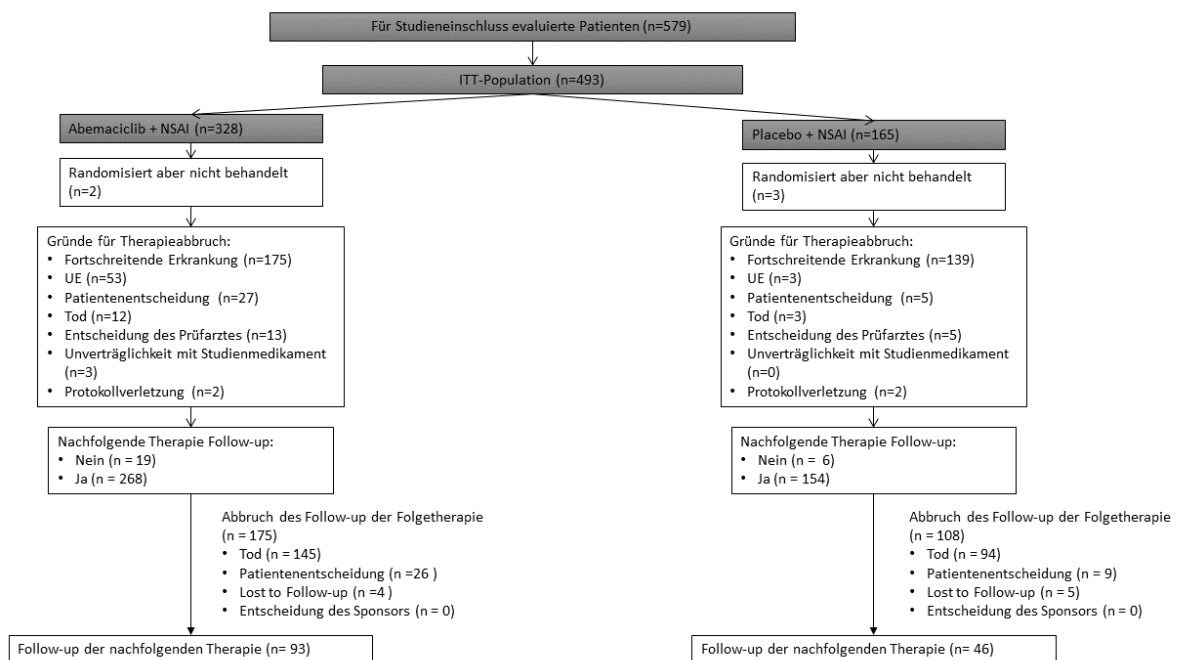


Abbildung 4-113: Patientenfluss in der Studie MONARCH-3

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-plus (Kohorte-A)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der Behandlung von Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, kontrollierte (Placebo+Anastrozol/Letrozol), doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Protokolländerung vom 05.12.2016:</u></p> <p>Erhöhung der Häufigkeit der Laboranalysen bzgl. Zyklus 2, Tag 15 entsprechend der Sicherheitsupdates zu Abemaciclib bzgl. Lebernebenwirkungen. Aktualisierung der Definition des Prüfmedikaments und des Produkttexts. Durch die Protokolländerung wurde die Beschreibung, dass das IWRS einer Patientin nach dem Erhalt der Einverständniserklärung eine Patientenummer zuweist, gelöscht, da diese Zuweisung durch das IWRS nicht mehr stattfindet.</p> <p><u>Protokolländerung vom 21.03.2017:</u></p> <p>Die wichtigste Änderung am Protokoll war die Hinzunahme von zentralen hämatologischen/chemischen Labortests für Kohorte A. Es wurde hinsichtlich der Gabe von Wachstumsfaktoren spezifiziert, dass Patientinnen mit hämatologischen Ereignissen vom Grad 3 eine Dosisreduktion erhalten müssen. Wenn eine Patientin erhöhte Alanin Aminotransferase (ALT) Werte $\geq 5 \cdot \text{ULN}$ und erhöhte Bilirubin Werte $\geq 2 \cdot \text{ULN}$ hat, soll eine klinische Überwachung und Überwachung der Laborwerte erfolgen. Untersuchungen, einschließlich der Tumormessungen, Knochenszintigraphie, Röntgenuntersuchung oder Computertomographie mit Knochenfenster oder Magnetresonanztomographie, zentrale Hämatologie und Chemie, sollen – wenn nicht anders angegeben - vor der Gabe des Prüfmedikaments zu Beginn des betreffenden Zyklus durchgeführt werden.</p> <p><u>Protokolländerung vom 16.06.2017:</u></p> <p>Es wurde ein ± 7 Tage Fenster für Kurzzeit-Follow-up Besuche erlaubt, um Protokollabweichungen zu minimieren.</p> <p>Die Kohorte A soll Patientinnen beinhalten, die keine adjuvante endokrine Therapie bekommen haben und Patientinnen, bei denen weniger als 1 Jahr nach Abschluss oder während der adjuvanten endokrinen Therapie (ausgenommen Letrozol oder Anastrozol) ein</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---------------------------|---|
| | | <p>Rückfall mit radiologischem Nachweis einer Progression auftrat. Aktualisierung des Stratifizierungsfaktors „vorangegangene (neo)adjuvante endokrine Therapie“ zu „vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Therapieende“ vs. „vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Therapieende“ vs. „keine vorangegangene endokrine Therapie“.</p> <p><u>Protokolländerung vom 07.05.2018:</u> Es wurde klargestellt, dass die Studienmedikation für mindestens 48h ausgesetzt werden muss, wenn ein Wachstumsfaktor gegeben wird. Außerdem wurde klargestellt, dass die Anpassung der Dosis für wiederkehrende hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 auf das Wiederauftreten dieser Ereignisse innerhalb von 8 Wochen beschränkt ist.</p> <p><u>Protokolländerung vom 14.05.2019:</u> Hauptänderung war eine Aktualisierung der Dosismodifikation und Anweisungen für die Sicherheitsüberwachung von Lebertoxizitäten, Nierenfunktion und venösen Thromboembolien. Es wurde die Möglichkeit des Crossover in der Periode des fortgesetzten Zugangs (Continued Access) hinzugefügt. Aktualisierungen des Statistischen Analyseplans wurden in Bezug auf die finale Analyse für Kohorte A in verschiedenen Szenarien gemacht.</p> <p><u>Protokolländerung vom 06.03.2020:</u> Wesentliche Änderungen betrafen die Aktualisierung bzgl. Dosisanpassungen für die unerwünschten Ereignisse interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis. Es wurde klargestellt und aktualisiert, wann das Prüfmedikament wegen interstitieller Lungenerkrankung / Pneumonitis ausgesetzt oder reduziert werden muss.</p> <p><u>Protokolländerung vom 30.04.2020:</u> Keine relevante Änderung hinsichtlich der Methodik</p> <p><u>Protokolländerung vom 22.03.2021:</u> Ergänzung der Kriterien zur Dosisanpassung für nicht-hämatologische Toxizität, ALT/AST erhöht und venöse Thromboembolien. Ergänzung des Abschnittes zu venösen thromboembolischen Ereignissen. Ergänzung des Abschnittes 12.2.14: Interim Analyse und andere Analysen um den Satz: Nach der Entblindung und Crossover wird das Prüfmedikament unverblindet zur Verfügung gestellt werden wenn verfügbar.</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein- /Ausschlusskriterien | <u>Einschlusskriterien:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---------------------------|--|
| | der Probanden / Patienten | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose eines HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung möglichst mit Biopsie zur erneuten Bewertung des HR- und des HER2-Status. <ul style="list-style-type: none"> • Um das Kriterium einer HR-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie). • Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein. 2. Lokal rezidierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlentherapie mit Heilungsabsicht oder metastasierte Erkrankung. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie oder während einer adjuvanten endokrinen Therapie (außer mit Letrozol oder Anastrozol) und keine vorhergehende endokrine Therapie für lokal rezidierte oder metastasierte Erkrankung erhalten. • Rezidiert (radiologisch nachgewiesen) mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie (oder ohne adjuvante endokrine Therapie) und ohne vorhergehende endokrine Therapie für lokal rezidierte oder metastasierte Erkrankung (vorangegangene adjuvante endokrine Therapie für die lokalisierte Erkrankung konnte eine Antiöstrogen- oder Aromatasehemmertherapie beinhalten. Die Patientinnen können an der Studie teilnehmen, wenn sie vor dem Screening weniger als 2 Wochen mit NSAI behandelt wurden und mit einem Absetzen der NSAI-Therapie bis zum Studienbeginn einverstanden sind). • De novo metastasierte Erkrankung und ohne vorhergehende endokrine Therapie. 3. Postmenopausaler Status, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige bilaterale Oophorektomie • Alter ≥ 60 Jahre • Alter < 60 Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe bedingt durch Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen, oder Ovarialsuppression) für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol muss im postmenopausalen Bereich liegen. 4. 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- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. ECOG-PS \leq1 6. Angemessene Organfunktion (siehe Protokoll für Details) 7. Weiblich und \geq18 Jahre. 8. Unterbrechung vorheriger lokaler Strahlungen zu palliativen Zwecken oder für lytische Läsionen unter Risiko eines Bruchs von mindestens zwei Wochen vor Randomisierung zur Erholung von akuten Wirkungen der Therapie (bis toxische Wirkung auf das Ausgangslevel oder höchstens Grad 1 zurückgeht) ausgenommen verbleibende Alopezie oder peripherer Neuropathie 9. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten. 10. Fähigkeit Kapseln zu schlucken 11. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12. 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 sowie Laboruntersuchungen und raschen Progress der Erkrankung. 13. Inflammatorisches Mammakarzinom 14. Klinischer Nachweis oder Vorgeschichte von Metastasen des Zentralnervensystems. 15. Vorhergehende oder aktuelle Chemotherapie für die lokal rezidierte oder metastasierte Erkrankung (Patientinnen, die adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie für die lokale Erkrankung erhalten haben, können eingeschlossen werden) 16. Vorangegangene Behandlung mit Everolimus oder Fulvestrant (betrifft ausschließlich Kohorte B) 17. Behandlung mit einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor (oder Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor, die noch verblindet ist). 18. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den RANK-L richten $<$7 Tage vor Randomisierung. 19. Aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder nicht zugelassenen Arzneimittel/Medizinprodukt (exklusive Prüfpräparat dieser Studie) oder aktuelle Teilnahme an einer klinischen Untersuchung, welche aus wissenschaftlicher oder medizinischer Sicht als nicht vereinbar mit dieser Studie betrachtet wird. Im Falle einer Teilnahme an einer Studie mit nicht zugelassenem Gebrauch eines Produkts in der Erprobungsphase muss eine Teilnahme durch den Prüfarzt und den Eli Lilly and Company Clinical Research Physician genehmigt werden. 20. Vorangegangene Behandlung mit einem Wirkstoff, der noch keinerlei Zulassung hat, innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung für nichtmyelosuppressive Wirkstoffe bzw. 21 Tage für myelosuppressive Wirkstoffe |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>21. größere Operation innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung, um die die postoperative Heilung der Operationswunde und der Operationsstelle(n) zu ermöglichen.</p> <p>22. Erhalt abgeschwächter Lebendimpfstoffe wie z. B. Gelbfieberimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>23. schwerwiegende Vorerkrankung, die nach dem Urteil des Prüfarztes eine Teilnahme an dieser Studie ausschließt (z. B. eine größere chirurgische Resektion des Magens oder des Dünndarms oder bereits bestehende(r) Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).</p> <p>24. eine der folgenden Erkrankungen in den letzten 12 Monaten: Synkope kardiovaskulärer Genese, ventrikuläre Tachykardie, Herzkammerflimmern oder plötzlicher Herzstillstand</p> <p>25. eine andere Krebserkrankung in der Vorgeschichte (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Gebärmutterhalskrebs (Carcinoma in situ)), es sei denn, es liegt seit mindestens 3 Jahren ohne Therapie eine komplette Remission vor.</p> <p>26. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzellentransplantation</p> <p>27. klinische Anzeichen einer aktiven bakteriellen oder Pilzinfektion oder einer aktiven Virusinfektion, die nach dem Urteil des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie ausschließen würde (z.B. Humanes Immundefizienz-Virus [HIV] oder virale Hepatitis). Ein Screening-Test ist für die Aufnahme in die Studie nicht erforderlich.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde in 4 Ländern an 45 Zentren durchgeführt (Brasilien, China, Indien, Südafrika). |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Patientinnen im Studienarm erhielten</u></p> <p>Abemaciclib 150 mg oral (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus.</p> <p><u>Patientinnen im Kontrollarm erhielten</u></p> <p>Placebo oral zweimal täglich (alle 12 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus plus entweder Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral (alle 24 Stunden) an den Tagen 1-28 eines 28-tägigen Zyklus.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden | <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung von Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) und Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) mit Placebo in Kombination mit NSAI (Anastrozol oder Letrozol) in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesamtüberlebensrate nach 1 und 2 Jahren • Objektive Ansprechrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen) • Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen) • Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + stabile Erkrankung) • Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + stabile Erkrankung ≥ 6 Monate) • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichteter Endpunkt (EORTC-QLQ-C30) • Pharmakokinetik von Abemaciclib, dessen Metaboliten und NSAI <p><u>Explorative Zielkriterien:</u> Untersuchung der Krebschmerzintensität (mBPI-sf), Biomarker, die potenziell in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Abemaciclib, NSAI, dem Zellzyklus, und/oder der Brustkrebspathogenese stehen, Veränderung der Zielläsionen.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht berichtet. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Das Protokoll sah eine Gesamtfallzahl von 450 Patientinnen vor, davon wurden 300 Patientinnen mit HR-positivem HER2-negativem lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhielten, im Verhältnis 2:1 in den Arm A1 (Abemaciclib plus NSAI; 200 Patientinnen) und Arm A2 (Placebo plus NSAI; 100 Patientinnen) randomisiert.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimsanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überlebens aufzunehmen. Es waren eine Interimsanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant.</p> <p>Die finale Analyse sollte durchgeführt werden, nachdem ca. 170 Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren (Zensierungsrate von ca. 43%).</p> <p>Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0,626 führt die Stichprobengröße von 300 zu einer statistischen Power von etwa 81,4%, um die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib+ NSAI gegenüber dem Behandlungsarm Placebo+NSAI zu zeigen. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Eine Interimsanalyse war nach 119 Ereignissen (Progression bzw. Tod) geplant. Die Interimsanalyse fand am 29.03.19 statt (Datum des Datenschnitts). |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <u>Stratifizierte Randomisierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht-viszerale Metastasen) • Vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall >12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie) |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Prüfarzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die | Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 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 Patientinnen enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt. Sicherheitsanalysen basieren auf der Safety Population, welches alle Patientinnen enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder NSAI erhalten haben. Die Patientinnen werden entsprechend der in Zyklus 1 erhaltenen Behandlung ausgewertet. Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patientinnen der oben genannten Populationen, für den ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) vorliegt. 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 werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • NSAI erhalten beim 1. Zyklus (Letrozol vs. Anastrozol) • Krankheitsstadium (de novo metastasiert vs. wiederkehrend metastasiert vs. lokoregionäres Rezidiv) • Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein) • Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) Land (China vs. andere) Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) Tumor Grad (hoch vs. niedrig/mittel vs. unbekannt) Lebermetastasen (ja vs. nein) Behandlungsfreies Intervall (de novo Metastasen vs. <36 Monate vs. ≥36 Monate vs. rezidivierend ohne adjuvante endokrine Therapie) ECOG-PS zu Baseline (0 vs.1) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden. | Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol: a) 207 b) 205 c) 207 Placebo+Anastrozol /Letrozol: a) 99 b) 99 c) 99 |
| 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 | <u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 09.12.2016 (erste Patientin eingeschlossen) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | 29.03.2019 (Datenschnitt Interimsanalyse) 18.05.2020 (Datenschnitt finale Analyse) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patientinnen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage) solange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie läuft noch. |

a: nach CONSORT 2010

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bzgl.: bezüglich; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio/Hormonrezeptor; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; mg: Milligramm; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; QLQ BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa B Liganden; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ULN: Upper Limit of Normal; Vs.: Versus; Z. B.: Zum Beispiel

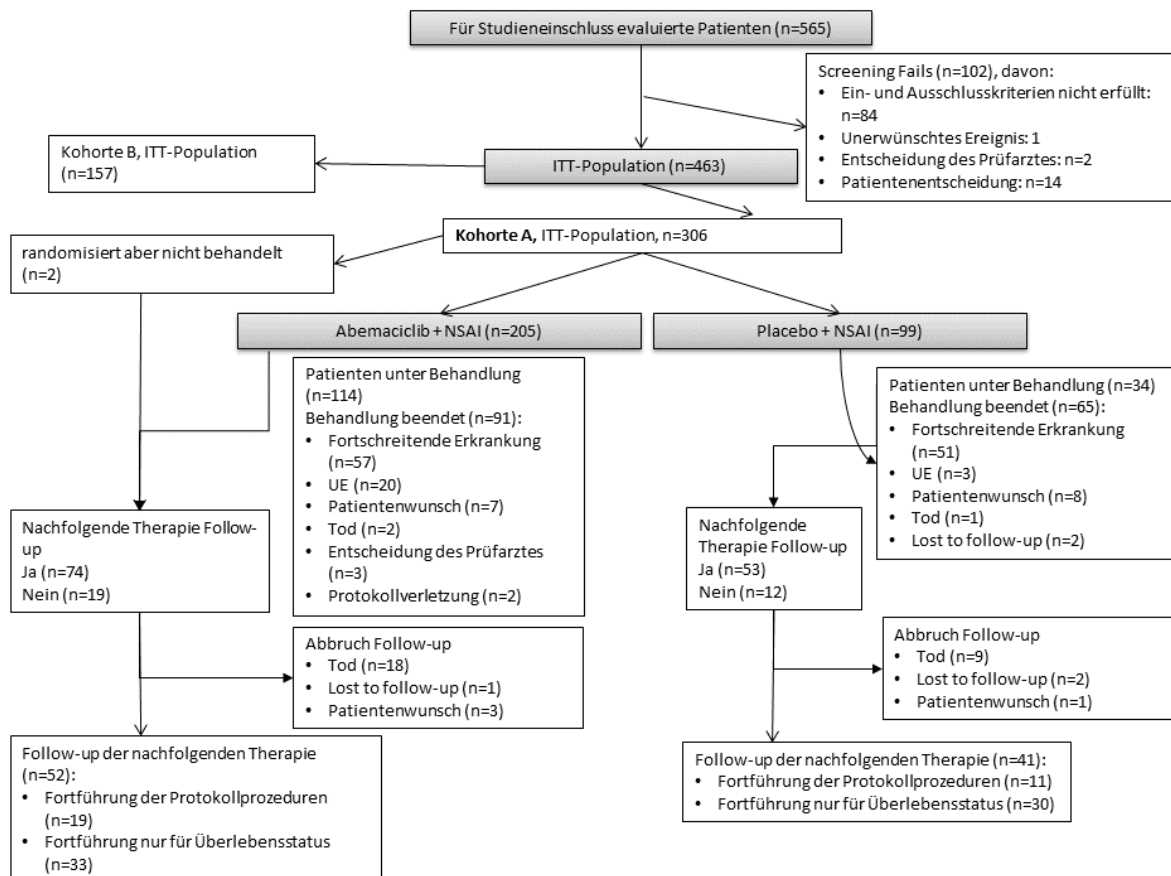


Abbildung 4-114: Patientenfluss in der Studie MONARCH-plus – Kohorte A

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 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-3

Studie: MONARCH-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|-----------------------------------|
| A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6-Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting | I3Y-MC-JPBM Clinical Study Report |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und behandelnde Personen waren gegenüber der zugewiesenen Intervention verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und behandelnde Personen waren gegenüber der zugewiesenen Intervention verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-plus

Studie: MONARCH-plus

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|-----------------------------------|
| A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer | I3Y-CR-JPBQ Clinical Study Report |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Patienten und behandelnde Personen waren gegenüber der zugewiesenen Intervention verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Patienten und behandelnde Personen waren gegenüber der zugewiesenen Intervention verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Symptomatik (mBPI-sf)**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)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Beurteilung des Verzerrungspotenzials aller UE werden diese im folgenden Abschnitt gemeinsam beurteilt.

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
