

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

*Abemaciclib (Verzenios®)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 4 B**

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

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	79
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	97
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	97
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	105
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – RCT.....	113
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....	118
4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT.....	127

4.3.1.3.1.6	Gesundheitszustand – RCT .....	138
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	143
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	150
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	167
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen .....	176
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen .....	177
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – Subgruppenanalysen .....	178
4.3.1.3.2.4	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Subgruppenanalysen .....	178
4.3.1.3.2.5	Symptomatik – Subgruppenanalysen .....	180
4.3.1.3.2.6	Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen .....	184
4.3.1.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen .....	186
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen .....	188
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	189
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	195
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	195
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	195
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	195
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	196
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	196
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	198
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	199
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	199
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	199
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	200
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	200
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	201
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	202
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	202
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	202
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	202
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	202
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	203
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	203
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	204
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	204
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	204
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	233

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	234
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	234
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	234
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	235
4.7	Referenzliste.....	236
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>246</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>250</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>252</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>253</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>262</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>272</b>
<b>Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse und signifikant interagierende Subgruppen .....</b>		<b>294</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen .....	34
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen .....	36
Tabelle 4-3: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte.....	40
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	45
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-2.....	90
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	98
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-18: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....	106
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-20: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie .....	113
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ....	118
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik .....	127
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2.....	130
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....	138
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS.....	140
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	143
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-42: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	150
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 30\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) .....	154
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 2\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) .....	158
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) .....	161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-53: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation) .....	163
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation) .....	165
Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen .....	168
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen .....	172
Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben – Postmenopausale Patientinnen.....	176
Tabelle 4-59: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Prä-/perimenopausale Patientinnen.....	177
Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Postmenopausale Patientinnen .....	177
Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie – Prä-/perimenopausale Patientinnen.....	178
Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen.....	179

Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Prä-/perimenopausale Patientinnen.....	180
Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen.....	181
Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen.....	185
Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Prä-/perimenopausale Patientinnen.....	186
Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen .....	187
Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen .....	188
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	196
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	196
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	197
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	197
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	198
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	200
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	201
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-78: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs .....	207
Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen .....	226
Tabelle 4-80: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen .....	228
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233
Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier .....	236
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2 .....	262
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2.....	273

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie .....	25
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib... 79	79
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation).....	100
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	101
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen).....	101
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen).....	102
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen).....	103
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen) .....	104
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation).....	109
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	110
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Postmenopausale Patientinnen) .....	110
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Gesamtpopulation).....	116
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	116
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Postmenopausale Patientinnen) .....	117
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Gesamtpopulation) .....	122
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	122
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Postmenopausale Patientinnen) .....	123
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Gesamtpopulation) .....	124
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	125
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Postmenopausale Patientinnen) .....	125

Abbildung 4-21: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2..... 271

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AETS	Gesundheitsbehörde in Spanien (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Verblindeter unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body Mass Index
BPI	Fragebogen Schmerz (Brief Pain Inventory)
BPI-sf	Kurzform des Fragebogens Schmerz (Brief Pain Inventory-short form)
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CIS	Carcinoma in situ
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ggf.	Gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HAS	Gesundheitsbehörde in Frankreich (Haute Autorité de Santé)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
I. d. R.	In der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LLT	Lower Level Term
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
NB	Nicht berechnet
NE	Nicht bestimmbar (not estimable)
NFI	National Formulary of India
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
Q12H	Alle 12 Stunden

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RT-Analyse-Set	Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Datenbank
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
Vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
Z. B.	Zum Beispiel
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers war die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet [AWG] B)<sup>1</sup>. Der Zusatznutzen wurde getrennt nach Menopausenstatus abgeleitet: Für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion sowie gegenüber Fulvestrant<sup>2</sup> und für prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Für postmenopausale Frauen erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Fulvestrant<sup>3</sup>.

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

---

<sup>1</sup> Weiteres AWG ist: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Modul 4A).

<sup>2</sup> Lilly sieht Fulvestrant auch bei prä-/perimenopausalen Frauen als geeignete ZVT an, da diese Patientinnen gemäß den aktuellen Behandlungsempfehlungen in der Behandlungspraxis auch mit Fulvestrant behandelt werden (Ausführliche Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2).

<sup>3</sup> In Abweichung von der Vorgabe des G-BA nahm Lilly Deutschland GmbH bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug auf die Vorbehandlung mit Antiöstrogenen vor (Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.1.2)

Bei Brustkrebspatientinnen hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: Patientinnen mit viszerale Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, reproduktivem System, Ausscheidungs- oder Kreislaufsystem) haben eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit anderen Metastasen; sie weisen im Vergleich ein kürzeres Überleben auf. Sind nur Knochen von Fernmetastasen betroffen, kann von einem relativ günstigen Krankheitsverlauf ausgegangen werden. Durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung werden günstigere Metastasierungslösungen wie Knochenmetastasen mittlerweile vermehrt verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Metastasen wie Leber- und Hirnmetastasen stattfindet. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenschancen im metastasierten Stadium nicht verbessert hat.

Die Zeit bis zum Progress der Erkrankung unter einer endokrinbasierten Therapie ist bei Patientinnen mit viszerale Metastasen im Vergleich zu Patientinnen ohne viszerale Metastasen kürzer. Das Vorliegen von viszerale Metastasen stellt folglich eine wesentliche Herausforderung an die Behandlung dar; mit hohen Anforderungen an eine möglichst gute Wirksamkeit, bei geringer Toxizität ohne negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Für Frauen mit viszerale Metastasen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslage für diese Patientengruppen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich Subpopulationen nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) aufgeführt, sofern eine signifikante Heterogenität vorlag. Unabhängig vom Metastisierungsmuster ist eine Optimierung der endokrinen Therapie für alle Brustkrebspatientinnen sinnvoll.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der zulassungsbegründenden Studie im AWG.

### **Datenquellen**

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

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

internationalen, 2:1 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-2.

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

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

#### ***Population***

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

#### ***Intervention***

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

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

#### ***Vergleichstherapie***

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

##### 1) Prä- und perimenopausale Frauen

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

##### 2) Postmenopausale Frauen

- als initiale endokrine Therapie: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- nach vorangegangener endokriner Therapie: Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach Antiöstrogen-Behandlung) oder Everolimus+Exemestan (nur für

Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).

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

### ***Endpunkte***

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

### ***Studientyp***

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

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

### ***Studiendauer***

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

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

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

Die in die Bewertung einfließende Studie wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen wurden zusätzlich auch Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich wurden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (zum Beispiel [z. B.] ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-Rank-p-Wert  $<0,05$ ), wurde das KI herangezogen. Alle Analysen erfolgten unstratifiziert. Bei präspezifizierten Analysen wurden auch die nach Art der Erkrankung und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie stratifizierten Ergebnisse berichtet. Diese zeigten kaum Unterschiede zu den unstratifizierten Ergebnissen, da diese Faktoren auch bei der Randomisierung berücksichtigt worden waren, so dass die beiden Behandlungsarme in dieser Hinsicht ausgeglichen waren.

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

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

Da nur eine Studie im Studienpool für die Nutzenbewertung vorlag (MONARCH-2-Studie), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen dargestellt:

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt (d. h.) klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Hierbei wurden die im Studienprotokoll berichteten Stratifizierungsfaktoren sowie präspezifizierten Subgruppenanalysen berücksichtigt. Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelte, wurden diese zudem für weitere Endpunkte als Post-hoc-Analysen gezeigt. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet wurden, wurden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Relevant für das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den subgruppenbildenden Faktor war der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. War dessen p-Wert kleiner als 0,05, wurde von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors

ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt. Traten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auf, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet. Zu Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

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

Anhand der systemischen Literaturrecherche und der Registersuche konnte mit der MONARCH-2-Studie eine relevante RCT für das AWG B identifiziert werden.

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

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

Annahme wurde anhand von Interaktionstest bei der Subpopulation der postmenopausalen Patientinnen untersucht und bestätigt; es zeigte sich bezüglich der Startdosis (200 mg vs. 150 mg) lediglich für die Skala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ der Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (mBPI-sf) eine Effektmodifikation quantitativer und nicht qualitativer Art.

Insgesamt wurden 446 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 223 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Es wiesen 55,8% der Patientinnen viszerale Metastasen und 26,9% nur Knochenmetastasen auf, 25,3% der Patientinnen hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie und 73,1% eine sekundäre Resistenz.

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

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

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

Die Methodik der Zulassungsstudie MONARCH-2 entsprach den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die MONARCH-2-Studie vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse abgeleitet, deren Validität als hoch eingeschätzt wird:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben

- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Symptomatik:
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-QLQ-C30, Symptomskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
  - mBPI-sf
- Gesundheitszustand:
  - ECOG-PS
  - Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
    - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte wurde als niedrig eingestuft.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant mit Placebo anhand der Studie MONARCH-2 somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Hinweisen zu.

Alle in Modul 4B dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den einzigen Datenschnitt vom 14.02.2017.

## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (14.02.2017) hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 133 Todesfälle (85 [19%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 48 [22%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Bisher zeigt sich bei der Gesamtpopulation sowie der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen und der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt noch kein signifikanter Effekt, da die geplante Anzahl an Ereignissen für das Gesamtüberleben noch nicht erreicht war, sind gemäß Protokoll weitere Analysen geplant

Wie bereits zuvor beschrieben, hat die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Brustkrebspatientinnen: Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben, weisen Patientinnen mit viszeralen Metastasen eine schlechte Prognose auf und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht. Diese Annahmen werden durch einen durchgeführten Heterogenitätstest bei den postmenopausalen Patientinnen für das Merkmal Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) für den Endpunkt Gesamtüberleben bestätigt: Der Heterogenitätstest ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subpopulationen mit viszeralen Metastasen, mit nur Knochenmetastasen und mit anderen Metastasen ( $p=0,004$ ).

Die Patientengruppe mit viszeralen Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,340;0,849],  $p=0,006$ ). Dabei war die mediane Überlebenszeit im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm noch nicht erreicht, während sie für Placebo+Fulvestrant 24,20 Monate betrug.

Patientinnen mit viszeralen Metastasen gelten derzeit als schwer therapierbar und haben somit eine deutlich schlechtere Prognose ihres Krankheitsverlaufs. Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Überlebens für postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen in der MONARCH-2-Studie.

Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (14.02.2017) lässt sich in der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen und der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt kein Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben quantifizieren. Für

postmenopausale Frauen mit viszeralen Metastasen dagegen ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist von hoher Relevanz für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: In einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurde von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (n=104) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens als wichtiger eingestuft als das Auftreten von Nebenwirkungen. Die wichtigsten Aspekte für die Therapieentscheidung waren neben der gewonnenen Lebenszeit und der gewonnenen Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die körperliche Beweglichkeit und Mobilität. Auch die von Hurvitz et al. durchgeführte Patientenpräferenzstudie (282 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs) bestätigt die Relevanz der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens: Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde nach dem verlängerten Gesamtüberleben als zweitwichtigster Aspekt genannt, noch vor einer Verringerung der therapiebedingten Nebenwirkungen. Höhere therapiebedingte Nebenwirkungen werden für einen Erfolg hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens von den meisten Patientinnen in Kauf genommen.

Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen zeigte sich in der MONARCH-2-Studie in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26;0,75], p=0,002 bzw. HR [95%-KI]:0,58 [0,46;0,73], p<0,001). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war für prä-/perimenopausale Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht, unter Placebo+Fulvestrant betrug die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens für prä-/perimenopausale Patientinnen 10,52 Monate. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug bei postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm 15,02 Monate im Vergleich zu 8,71 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm.

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

nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression. Der statistisch signifikante Vorteil für postmenopausale Patientinnen insgesamt wird in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse (Ergebnisse zur Tumorbewertung) bestätigt. Für prä-/perimenopausale Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der objektiven Ansprechrate.

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

*Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:*

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression. Für die Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

*Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie*

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

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

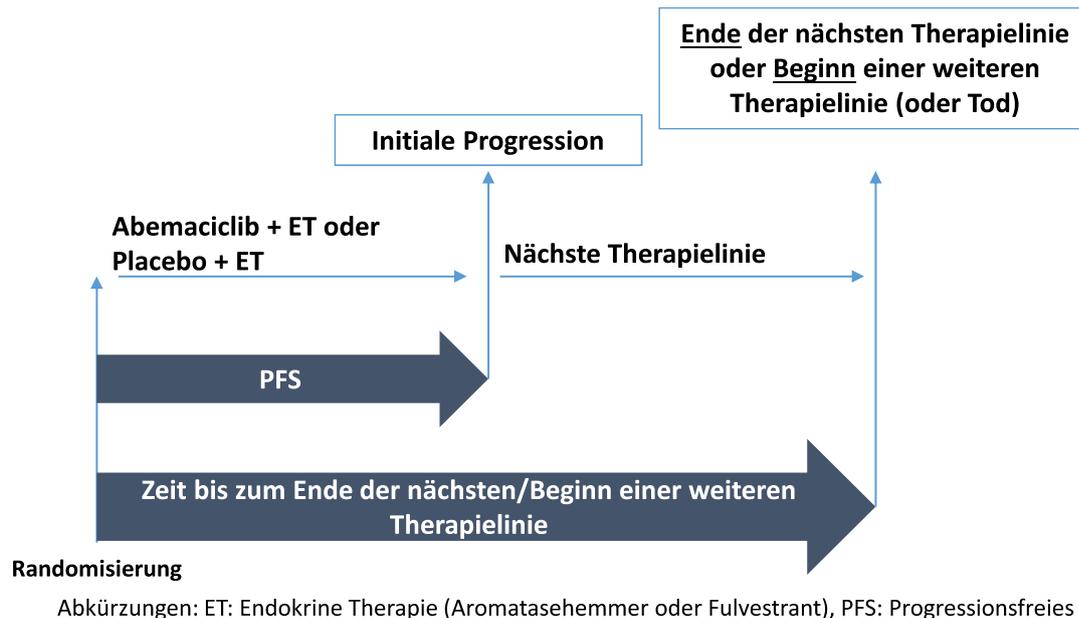


Abbildung 4-1: Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Weder für prä-/perimenopausale Patientinnen, noch für postmenopausale Patientinnen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie festgestellt werden (postmenopausale Patientinnen HR [95%-KI]: 0,80 [0,60;1,04],  $p=0,100$  und prä-/perimenopausal HR:0,71 [0,38;1,31],  $p=0,268$ ). Die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie war für prä-/perimenopausale Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht. Unter Placebo+Fulvestrant betrug die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie für prä-/perimenopausale Patientinnen 19,23 Monate. Für postmenopausale Patientinnen betrug die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm 22,72 Monate im Vergleich zu 20,71 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm.

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie kann für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT abgeleitet werden.

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

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität verbunden sein kann. Bei Behandlung mit den von den Leitlinien für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal

fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs unter anderem (u. a.) empfohlenen Anthrazyklinen und Taxanen treten gehäuft hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen. Gerade bei intravenös verabreichten Chemotherapien sind häufige Krankenhausaufenthalte notwendig, die für die Patientinnen eine zusätzliche große Belastung darstellen. Die Lebensqualität wird durch ein Gefühl der Abhängigkeit und den Verlust der Selbstkontrolle gemindert. Folglich ist eine Verlängerung des Zeitraumes bis eine solche Therapie verordnet wird für die Patientin von großer Relevanz, da das Risiko für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen reduziert wird.

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99],  $p=0,039$ ) war statistisch signifikant für den Abemaciclib+Fulvestrant-Arm; bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil. Für prä-/perimenopausale sowie postmenopausale Patientinnen im Allgemeinen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie, dennoch zeigte sich ein Trend zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

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

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

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird für die Population der postmenopausalen Frauen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von

Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

### *Symptomatik*

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie dem mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23) der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache) unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigten sich vor allem Vorteile.

Bei den Symptomskalen des QLQ-C30 Appetitlosigkeit, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit und Schmerz ergaben sich insgesamt statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Nur in der Skala Diarrhö des QLQ-C30-Fragebogen wurde ein Unterschied zugunsten von Placebo+Fulvestrant beobachtet.

Die Skala Appetitlosigkeit (EORTC-QLQ-C30) zeigte in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47;0,94], p=0,025). Bezüglich der Skala Fatigue (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61;0,99], p=0,040). Bei den Skalen finanzielle Schwierigkeiten bzw. Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,53;0,96], p=0,024 bzw. 0,74 [0,56;0,98], p=0,034) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37;0,77], p=0,001 bzw. 0,60 [0,42;0,86], p=0,006). Hinsichtlich der Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,91], p=0,023) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38;0,79], p=0,001). Die Skala Schmerz (EORTC-QLQ-C30) zeigte Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47;0,79], p<0,001).

In der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen (HR [95%-KI]: 2,51 [1,37;4,61],  $p=0,003$ ) und postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,96 [1,47;2,60],  $p<0,001$ ).

Bei den Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich des (EORTC-QLQ-BR23) zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53;0,88],  $p=0,004$  bzw. 0,72 [0,53;0,999],  $p=0,048$ ). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,31;0,99],  $p=0,044$ ). In der Skala Belastung durch Haarausfall war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf für prä-/perimenopausale Patientinnen sowie für postmenopausale Patientinnen statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend ergab sich lediglich in einer Skala (EORTC-QLQ-C30 Diarrhö) ein Nachteil für prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen. Dem gegenüber standen mehrere Vorteile für die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant: Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen ergab sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der EORTC-QLQ-C30 Skala Verstopfung, bei postmenopausalen Patientinnen gesamt ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in den EORTC-QLQ-C30 Skalen Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Schmerz, bei postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen in den Skalen Appetitlosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit.

Zudem ergaben sich bei postmenopausalen Patientinnen in zwei (Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in einer (Nebenwirkungen der systemischen Therapie) der vier Skalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

In der Skala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, postmenopausale Patientinnen sowie postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von Symptomen der Erkrankung.

Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung in einzelnen Skalen (EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit; EORTC-QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall) zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

*Fazit für den Endpunkt Symptomatik:*

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

*Gesundheitszustand*

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen. Der ECOG-PS erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in sechs Kategorien. Auf Basis des daraus ermittelten Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde dieser Fragebogen bereits in Studien verwendet und validiert.

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) lagen in einzelnen Patientengruppen Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. Eine Verschlechterung des ECOG-PS von  $\geq 2$  zeigte sich in beiden Behandlungsarmen insgesamt nur bei wenigen Patientinnen (10% der Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und 13% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm). In den Populationen prä-/perimenopausaler (HR [95%-KI]: 0,18 [0,01;1,000],  $p=0,018$ ) und postmenopausaler Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50;1,36],  $p=0,442$ ) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der VAS des EQ-5D zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Es ließ sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,89],  $p=0,018$ ) beobachten. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine alternative Analyse mit Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung ergab hierzu konsistente Ergebnisse.

Der beobachtete Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Für postmenopausale Patientinnen liegt kein Zusatznutzen vor.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Fazit für den Endpunkt Gesundheitszustand:*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für postmenopausale Patientinnen ergibt sich kein Zusatznutzen.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

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

Bei den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. In der Skala globaler Gesundheitsstatus war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in keiner der betrachteten Populationen statistisch signifikant. Hinsichtlich der Skala kognitive Funktion zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,96],  $p=0,023$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,38;0,72],  $p<0,001$ ). In den Teilpopulationen der postmenopausalen Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und anderen Metastasen waren die Unterschiede nicht signifikant. Bei den Skalen emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,35 [0,18;0,71],  $p=0,002$  bzw. 0,32 [0,17;0,61],  $p<0,001$ ). Bezüglich der Skala Rollenfunktion zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,30;0,93],  $p=0,024$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,98],  $p=0,036$ ).

Bei den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 zeigte sich in der Funktionsskala sexuelle Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen HR [95%-KI]: 0,57 [0,39;0,82],  $p=0,003$ ; Bei der

Population der postmenopausalen Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und anderen Metastasen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor). Ein Nachteil von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant zeigte sich in den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 lediglich in der Skala Körperbild und hier auch nur in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen (HR [95%-KI]: 2,61 [1,09;6,25],  $p=0,027$ ). In den anderen Skalen des QLQ-BR23 (Zukunftsperspektive, Freude an Sex) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigten sich für die fünf betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens für prä-/perimenopausale Patientinnen (emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion) und postmenopausale Patientinnen gesamt (kognitive Funktion, Rollenfunktion) sowie für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen (kognitive Funktion) jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für die vier betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens ergaben sich Vorteile in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen für die Skala sexuelle Aktivität und ein Nachteil in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen für die Funktionsskala Körperbild.

Bei postmenopausalen Patientinnen gesamt zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen zeigt sich dieser Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung in einzelnen Skalen (EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion; EORTC-QLQ-BR23 Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Aktivität) zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

#### *Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich bei postmenopausalen Patientinnen gesamt gemäß AM-NutzenV in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei 22,4% der behandelten Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und bei 10,8% der behandelten Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm bei der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in den Analysen der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis keine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,19 [0,46;10,41],  $p=0,313$ ), jedoch in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,97 [1,24;3,14],  $p=0,004$ ).

Bei insgesamt 62,6% der mit Abemaciclib+Fulvestrant behandelten Patientinnen wurde ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE-Grad von  $\geq 3$  beobachtet; unter Placebo+Fulvestrant waren es 23,8% der Patientinnen. Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich in den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für prä-/perimenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 5,64 [2,54;12,55],  $p<0,001$ ) und postmenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 3,34 [2,43;4,59],  $p<0,001$ ) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für postmenopausale Patientinnen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos eines Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,32 [1,03;5,23],  $p=0,036$ ). Dagegen war bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 4,18 [0,22;79,00],  $p=0,3401$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für postmenopausale Patientinnen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den Abbruch eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,43 [2,03;9,65],  $p<0,001$ ). Dagegen war bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 5,38 [0,30;97,41],  $p=0,2552$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen.

In den Subgruppenauswertungen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

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

Bei postmenopausalen Patientinnen war das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis signifikant höher als im Vergleichsarm. In allen betrachteten Patientengruppen war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ebenfalls signifikant erhöht. Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm bei postmenopausalen Patientinnen häufiger auf als im Vergleichsarm.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für die prä-/perimenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im

Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib verzerrt sind.

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

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

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [1]. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur [2-4].

Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen (siehe Tabelle 4-1) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen

<b>Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>	<b>Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>
<p><b>Morbidität:</b>            Endpunkt: <b>Progressionsfreies Überleben</b>            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik  <b>EORTC-QLQ-C30 Verstopfung</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik  <b>EORTC-QLQ-BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Gesundheitszustand (<b>EQ-5D VAS</b>)            7 Punkte            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Gesundheitszustand (<b>EQ-5D VAS</b>)            10 Punkte            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Morbidität:</b>            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Diarrhoe            Ausmaß: Geringerer Nutzen            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b>            Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität  <b>EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion</b>            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität  <b>EORTC-QLQ-C30 körperliche Funktion</b>            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität  <b>EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b>            -</p>
<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b>            -</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b>            -</p>	<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b>            Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse            CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>            Ausmaß: Geringerer Nutzen            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b>            -</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Für postmenopausale Patientinnen insgesamt und darunter für die Patientinnen mit viszerale Metastasen im Besonderen lassen sich in der Gesamtschau der Ergebnisse deutliche Vorteile erkennen (Tabelle 4-2). Beim Endpunkt Gesamtüberleben wurde für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen ein erheblicher statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant deutlich. Hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte ergaben sich für postmenopausale Frauen insgesamt in mehreren Endpunkten signifikante Vorteile (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik). Für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen zeigte sich ein deutlich positiver Effekt der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant in allen Morbiditätsendpunkten. Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant hatte für postmenopausale Patientinnen insgesamt und besonders deutlich für Patientinnen mit viszerale Metastasen auch positive Effekte auf die Lebensqualität. Bei prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen, zeigte sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant eine höhere Belastung in Form unerwünschter Ereignisse. Für diesen Endpunkt wird ein geringerer Nutzen der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant abgeleitet. Diese Nebenwirkungen sind allerdings bekannt, meist gut therapierbar und treten i. d. R. nur vorübergehend auf. Für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt lässt sich so in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Die schwer zu behandelnde Gruppe der Patientinnen mit viszerale Metastasen innerhalb dieser Population profitierte in der Studie MONARCH-2 am deutlichsten von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant; für diese Population wird daher ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen

<b>Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>	<b>Schaden für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>
<p><b>Mortalität (postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen):</b>            Endpunkt: Gesamtüberleben            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Mortalität:</b>            -</p>
<p><b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen):</b>            Endpunkt: <b>Progressionsfreies Überleben</b>            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: <b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Fatigue</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Schlaflosigkeit</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Schmerz</b>            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-BR23 <b>Symptome im Armbereich</b>            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-BR23 <b>Symptome im Brustbereich</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis  <b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen):</b>            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Appetitlosigkeit</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen):</b>            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Diarrhö            Ausmaß: Geringerer Nutzen            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

<b>Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>	<b>Schaden für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>
<p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 <b>Verstopfung</b> Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 <b>Schlaflosigkeit</b> Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 <b>kognitive Funktion</b> Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 <b>Rollenfunktion</b> Ausmaß: Gering</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 <b>kognitive Funktion</b> Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-BR23 <b>Sexuelle Aktivität</b> Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-BR23 <b>Körperbild</b> Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> -</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> -</p>	<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> Endpunkt: <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>, Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: <b>Unerwünschte Ereignisse</b> CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> Endpunkt: <b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b> Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</p>	

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

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

AWG A: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (siehe Modul 4A).

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

Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Vorliegendes Modul).

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-3).

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

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

Endpunkt	Auswertung
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad $\geq 3$
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch bzw. Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form); QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala	

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-166) vom 27. Oktober 2017 die folgenden ZVT für die Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs fest [5]:

#### Prä- und perimenopausale Frauen

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

#### Postmenopausale Frauen

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

Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider [5].

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Frauen wählt Lilly die ZVT Fulvestrant.

Basis für die europäische Zulassung des AWG 4B war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL). Die Studie MONARCH-2 untersucht Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs<sup>4</sup>.

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie Knochen [9-11]. Es hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: So haben Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, reproduktivem System, Ausscheidungs- oder Kreislaufsystem) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [10,12-13]. Brustkrebspatientinnen mit viszeralen Metastasen (wie z. B. Lunge oder Leber) weisen ein kürzeres Überleben auf als Patientinnen mit anderen Metastasen (wie z. B. Knochenmetastasen) [12-13]. So beträgt z. B. zu Beginn der Erstlinien-Therapie das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung mit oder ohne Knochenmetastasen aus dem deutschen TMK-Register 28 Monate und 38 Monate bei Patientinnen mit nicht-viszeralen Metastasen mit oder ohne Knochenmetastasen bzw. 54 Monate bei Patientinnen mit ausschließlich Knochenmetastasen [14]. Ein ähnliches Bild zeigt eine in acht Kliniken in den Niederlanden durchgeführte Studie: hier überlebten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszeralen Metastasen im Median 15,7 Monate, Patientinnen mit Metastasen in Knochen dagegen im Median 39,3 Monate [10]. Ebenso wiesen in einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank in den Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Patientinnen mit initialen Knochenmetastasen bessere 5-Jahres-Überlebensraten (22,8%) auf im Vergleich zu Patientinnen mit initialen Hirn- (12%), Leber- (12,5%) oder Lungenmetastasen (16,8%) [15]. Auch das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen erhöht [16]. Sind nur Knochen von Fernmetastasen betroffen, kann von einem relativ günstigen Krankheitsverlauf ausgegangen werden [3-4].

Hinzu kommt, dass bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen beobachtet werden konnte, dass der klinische Nutzen und die Zeit bis zum Progress der Erkrankung unter einer endokrinen Therapie geringer ist im Vergleich zu Patientinnen ohne viszerale Metastasen [16-17]. So lag z. B. die klinische Nutzenrate bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs mit viszeralen Metastasen unter der Zweitlinien-Therapie mit

---

<sup>4</sup> Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30. März 2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie behandelt wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen [6-8].

Anastrozol bei 31,4%, bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen bei 51,8% [16]. Das Vorliegen von viszeralen Metastasen stellt eine wesentliche Herausforderung an die Behandlung dar; mit hohen Anforderungen an eine möglichst optimale Wirksamkeit, eine geringe Toxizität und einen minimalen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen [18].

Untersuchungen des Tumorregisters München haben ergeben, dass eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden hat. Günstigere Metastasierungslokalisationen wie die Knochen werden durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Metastasen wie Leber- und Hirnmetastasen stattfindet [12]. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit im metastasierten Stadium nicht verbessert hat [19]. Für Frauen mit viszeralen Metastasen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Durch die Verwendung einer endokrinen Therapie kann bei diesen Patientinnen der Einsatz einer Chemotherapie mit den verbundenen Toxizitäten verzögert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslage für Patientinnen mit viszeralen Metastasen oder Knochenmetastasen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Fall von vorliegender Heterogenität separat für die Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) dargestellt und diskutiert. Unabhängig vom Metastasierungsmuster ist eine Optimierung der endokrinen Therapie für alle Brustkrebspatientinnen sinnvoll.

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

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Es

wird ausschließlich nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich mit der ZVT ermöglichen; eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wird nicht durchgeführt.

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

### **Population**

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in Frage kommen: Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [1].

### **Intervention**

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

Die in der FI empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [1]. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg in monatlichen Abständen [20]. Zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis soll eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden.

### **Vergleichstherapie**

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Gespräch vom 27.10.2017 wurde für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium Tamoxifen in Kombination mit Ausschaltung der Ovarialfunktion bzw. nach vorangegangener endokriner Therapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als ZVT festgelegt [5]. Lilly folgt hinsichtlich der Wahl der ZVT formal dem G-BA und sieht jedoch für prä-/perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie neben Tamoxifen Fulvestrant als geeignete ZVT an. Für prä-/perimenopausale Frauen nach vorangegangener Therapie sieht Lilly Fulvestrant als geeignet an, um die vom G-BA vergebene ZVT „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ abzubilden (ausführliche Begründung siehe Modul 3B Abschnitt 3.2.1), Fulvestrant wird daher als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der prä-/perimenopausalen Frauen herangezogen. Für postmenopausale Frauen wurde vom G-BA sowohl als initiale endokrine Therapie wie auch nach vorangegangener Therapie eine endokrine Therapie mit Fulvestrant als eine ZVT-Option zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs genannt [5] und wird entsprechend als ZVT für das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens der postmenopausalen Frauen herangezogen.

### **Endpunkte**

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [21-22] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein

patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

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

### Studientyp

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

### Studiendauer

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

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Patientenpopulation	Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Andere Karzinome, betroffene Organe und Erkrankungen	Andere Patientenpopulation
Intervention	Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß FI [1]	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Intervention
Vergleichstherapie	1) Bei prä-/perimenopausalen Frauen: - als initiale endokrine Therapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion sowie Fulvestrant - nach vorangegangener endokriner Therapie: endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes 2) Bei postmenopausalen Frauen: - als initiale endokrine Therapie: Fulvestrant - nach vorangegangener endokriner Therapie: Fulvestrant	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Vergleichstherapie

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der folgenden Kategorien werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	Keine RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder kein Registereintrag mit Ergebnis verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	Anderer Publikationstyp
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FI: Fachinformation; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse

relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>5</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>6</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>7</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

<sup>5</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>6</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>7</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

- Menopause
- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (BMI)
- Land
- Startdosis (Abemaciclib)

- ECOG-PS
- Art der Erkrankung
- Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen (13 28-Tage-Zyklen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm vs. 9 28-Tage-Zyklen im Placebo+Fulvestrant-Arm) [6] werden abweichend davon aber auch Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar sind. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden die p-Werte aus dem Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-Rank-p-Wert  $<0,05$ ), wird das KI herangezogen. Alle Analysen erfolgen unstratifiziert.

Die Analysen der Subgruppen / Populationen wurden (entsprechend des Studienberichtes) unstratifiziert durchgeführt. Eine Stratifizierung der Analysen der Subgruppen / Populationen würde zu vielen Analysen mit niedrigen Ereignisraten in den Stratifikationsfaktoren führen, was die Schätzbarkeit der Behandlungseffekte erschwert oder nicht möglich macht. Dieses trifft insbesondere auf die MONARCH-2-Studie mit der Auswertung der postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Patientinnen zu.

Bei präspezifizierten Analysen wurden auch die nach Art der Erkrankung und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie stratifizierten Ergebnisse berichtet. Diese zeigten kaum Unterschiede zu den unstratifizierten Ergebnissen, da diese Faktoren auch bei der Randomisierung berücksichtigt worden waren, so dass die beiden Behandlungsarme in dieser Hinsicht ausgeglichen waren.

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

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

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben:

- als Sensitivitätsanalyse: Tumorbewertung (objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, klinische Nutzenrate)
- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - als Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie
- Symptomatik:
  - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
  - mBPI-sf
- Gesundheitszustand:
  - ECOG-PS
  - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
    - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
    - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

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

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

### **Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war ein sekundärer Endpunkt der MONARCH-2-Studie für das in diesem Dossier beschriebene AWG. Das Gesamtüberleben wird in RCT üblicherweise als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert, so auch in der MONARCH-2-Studie. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [23-26].

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

Das mediane Überleben beträgt bei einer metastasierten Brustkrebserkrankung nach Diagnose ca. 24 Monate [27-28] bzw. 2-3 Jahre [2]. Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [14]; Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs besitzen, was die reine Überlebenszeit angeht, daher eine relativ gute Prognose. Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs verfügen zudem über eine deutlich bessere Überlebensprognose bzw. ein längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs [14,29].

Aufgrund des relativ langen medianen Überlebens von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten diese Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung i. d. R. mehrere Therapielinien (im Mittel  $\geq 5$ ) [30]. 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 [26]. 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 [2-4].

### **Morbidität**

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich ein Patient mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs befindet, werden in klinischen Studien der Onkologie neben dem Endpunkt Mortalität insbesondere auch Endpunkte zur Morbidität berücksichtigt. Das Erfassen von Morbiditätseindpunkten ermöglicht die Darstellung und

Quantifizierung der durch die Erkrankung bedingten Beschwerden, Komplikationen und Folgebehandlungen [23,31].

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das progressionsfreie Überleben wird als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Randomisierung in einer klinischen Studie und dem objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder dem Eintreten des Todes eines Patienten aus jeglicher Ursache definiert [26,32]. So auch in der Studie MONARCH-2 (Operationalisierung: Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat). Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da eine Verbesserung/Verzögerung und/oder Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [33]. Trotz der Diskussion über die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland wird es von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bisher ausschließlich als Surrogatendpunkt angesehen [25]. Dem steht entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, selbst wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [31]. 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 [31,34-35]. Zudem zeigen mehrere Untersuchungen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [36-39], einen Parameter, der als eindeutig patientenrelevant angesehen wird (siehe weiter unten). Zusätzlich ist die Tumorprogression mit einem möglichen negativen Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patientinnen verbunden [40].

In der großen Mehrzahl der klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs ( $\geq 92\%$ ) wird das progressionsfreie Überleben als primärer und das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben [41]. Das progressionsfreie Überleben ist in der Onkologie ein anerkannter primärer Endpunkt in klinischen Studien und wird von den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) in den USA und der EMA als patientenrelevanter Nachweis eines Nutzens angesehen. Sowohl EMA als auch FDA sind auf dem Gebiet der Onkologie bereits seit dem Ende des vergangenen Jahrhunderts zunehmend dazu übergegangen, Arzneimittel u. a. auch auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zuzulassen [42-46]; des Weiteren akzeptieren HTA-Behörden wie z. B. das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, die Gesundheitsbehörde in Frankreich (HAS) und die Gesundheitsbehörde in Spanien (AETS) grundsätzlich das progressionsfreie Überleben als weiteren ergänzenden Endpunkt in der Bewertung [47].

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 [48-50]. 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 [2-4]. 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 [4]. Besonders häufig sind das Skelett, Leber und Lunge sowie das Gehirn betroffen. Metastasen im Skelett betreffen oftmals die Wirbelsäule und sind neben dem Risiko für Brüche mit erheblicher Belastung durch Schmerzen verbunden [51-52]. In der klinischen Praxis fordern die aktuellen Leitlinien bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium eine engmaschige Kontrolle von Metastasen mit bildgebenden/radiologischen Verfahren [2-4]. Auf diese Weise sollen bspw. stabilitätsgefährdete Areale im Skelett rechtzeitig erkannt werden. Beim Auftreten von isolierten Hirnmetastasen empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion [4,53], welche eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellt. Demzufolge kann der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wurde, zur Vermeidung von Symptomen und Folgeschäden führen. So ist eine Ermittlung der Progression auf Basis von bildgebenden Verfahren auch in der klinischen Praxis etabliert und bildet die Grundlage von Therapieentscheidungen.

Bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium sind die primären Therapieziele, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine möglichst lange Symptomfreiheit und der Erhalt der Lebensqualität [3-4]. 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 [38]. Die Autoren schlussfolgern, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik besteht. Ein progressionsbedingter Wechsel der Therapie geht häufig mit zusätzlichen Nebenwirkungen einher. Eine systematische Analyse von Studien mit Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs zeigt, dass die Lebensqualität mit jeder Therapielinie abnimmt [54].

Im Rahmen einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurden 104 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs hinsichtlich verschiedener Therapieziele bzw. der Relevanz einzelner Therapiemerkmale in einer Adaptive Choice-Based Conjoint-Analyse befragt (siehe ausführliche Beschreibung Modul 3 Abschnitt 3.3.6). Als wichtigste Aspekte für die Therapieentscheidung zeigten sich die gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung sowie zusätzlich gewonnene Lebenszeit und körperliche Beweglichkeit und Mobilität. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden für die Therapieentscheidung als wichtiger eingestuft als das Auftreten

von Nebenwirkungen [55]. Auch in einer von Hurvitz et al. durchgeführten Patientenpräferenzstudie (Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs) wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiger angesehen als Nebenwirkungen: Ein verlängertes progressionsfreies Überleben wurde direkt nach dem Gesamtüberleben und noch vor einer Verringerung der therapiebedingten Nebenwirkungen eingestuft und korreliert aus Sicht der Betroffenen mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden [56]. In einer weiteren Serie von Interviews mit Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie wurde versucht, die Gründe für eine Therapieentscheidung zugunsten einer Chemotherapie aus Sicht der Betroffenen zu erfassen. Der mit Abstand (45%) am häufigsten genannte Grund war die Möglichkeit einer Tumorkontrolle durch diese Maßnahme – noch deutlich vor der Ansicht, dass die Chemotherapie die Therapie gewesen sei, welche die letzte verbliebene Hoffnung darstelle (28%) [57]. In einer weiteren Studie zu Präferenzen bezüglich nicht-spezifischer Therapien für metastasierten Brustkrebs präferierten die meisten Teilnehmer eine Behandlung mit einer ca. 30% Wahrscheinlichkeit eines Nutzens unabhängig vom Toxizitätsprofil [58]. Auch in einer Pressemitteilung des IQWiG zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ wird der Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten betont [59].

Zahlreiche systematische Untersuchungen zu Studien in Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs zeigen, dass das progressionsfreie Überleben positiv mit dem Gesamtüberleben korreliert und legen eine Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für den eigentlichen Überlebensvorteil nahe [41,54,60-66]. Wie bereits beschrieben, hängt der Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben wesentlich vom Zeitintervall nach der Progression ab, in dem die Patientinnen eine sehr variable und individuelle Behandlung erhalten und das den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation um ein Vielfaches übersteigt. Das progressionsfreie Überleben wird deutlich schneller erreicht und ist nicht durch Folgetherapien oder Cross-over verzerrt.

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

### *Tumorbewertung*

Die in der Studie MONARCH-2 erhobenen Endpunkte objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate lassen sich alle unter dem Oberbegriff Tumorbewertung zusammenfassen. Diese wird anhand des besten Gesamtansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) betrachtet und umfasst die vier hierarchischen Kategorien komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung, wobei der Patient zur höchsten Kategorie, die er während der Beobachtungszeit erreichte, gewertet wird.

Die objektive Ansprechrates entspricht dem Anteil an Patienten, die teilweise oder komplett auf die Behandlung ansprechen. Zur Erhebung des Ansprechens wird die Verringerung der

Tumorlast gemessen und stellt somit einen Parameter dar, der direkt die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels bestimmt [24]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates erfolgt durch eine objektive Bewertung nach RECIST Version 1.1 und den darin definierten Responsekriterien [50]. Die objektive Ansprechrates dient, vergleichbar mit dem progressionsfreien Überleben, in vielen Studien als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit und als Basis für die Erteilung der Zulassung durch die EMA und die FDA [43-46,67]; insbesondere in sogenannten beschleunigten Zulassungsverfahren [44]. Zudem gibt es in einigen onkologischen Indikationen Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt [68-70]. Wie auch das progressionsfreie Überleben gilt die objektive Ansprechrates allerdings laut IQWiG als nicht direkt durch den Patienten erfahrbar [25].

Zusätzlich zur objektiven Ansprechrates werden die Krankheitskontrollrate und die klinische Nutzenrate dargestellt. Die Krankheitskontrollrate ist in der MONARCH-2-Studie definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen. Hier werden also im Unterschied zur objektiven Ansprechrates zusätzlich Patientinnen berücksichtigt, die keine signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen. Die klinische Nutzenrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder derjenigen mit anhaltend stabilem Krankheitsstatus für mindestens sechs Monate.

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

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

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer konkreten Intervention häufig kein eindeutig interpretierbares Bild [71]. Für den Nachweis eines signifikanten Effektes auf das Gesamtüberleben in der metastasierten Situation besteht oftmals die Notwendigkeit sehr großer Fallzahlen, langer Follow-up-Phasen bis Ergebnisse vorliegen, eine Bias durch die Veränderung von Therapieverhalten bei langer Studiendauer und die Beeinflussung des Ergebnisses durch die zahlreichen folgenden heterogenen Therapielinien. Dieses ist insbesondere bei Studien in der Erstlinien-Therapie-Situation der Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom ein Problem [72-73]. Um den Einfluss einzelner Folgetherapien auf die Wirksamkeit einer Studienmedikation zu untersuchen, und damit einen eventuellen negativen Einfluss („detrimental effect on OS“) der experimentellen Therapie auf das Gesamtüberleben auszuschließen, besteht die Möglichkeit auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 zurückzugreifen [32]. Die EMA definiert das progressionsfreie Überleben 2 als die Zeit von der Randomisierung (oder Registrierung in nicht-randomisierten Studien) bis zur zweiten objektiv erfassten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache [26,32]. In Situationen, in denen das

Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 nicht verlässlich bestimmt werden können, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten (folgenden) Therapielinie (oder Tod) empfohlen [32]. Für diesen Endpunkt definiert die EMA ein Ereignis als Ende oder Abbruch der nächsten Therapielinie, zweite objektive Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis früher eintritt [32]. Hiermit kann ein eventueller negativer Einfluss der experimentellen Therapie auf die Wirksamkeit von Folgetherapien bzw. auf das Gesamtüberleben ausgeschlossen werden.

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

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

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

Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen Nebenwirkungen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA sieht, wie einem früheren Bewertungsverfahren in der Indikation fortgeschrittener Brustkrebs zu entnehmen ist, in der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie aus diesem Grund grundsätzlich eine Patientenrelevanz [74]. 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 [5].

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird im vorliegenden Dossier über zwei analoge Operationalisierungen erhoben: 1) Die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie (oral oder intravenös) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat bzw. 2) die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns

einer nachfolgenden intravenösen Chemotherapie nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. In der Nutzenbewertung von Palbociclib wurde kritisiert, dass für die Auswertung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Mortalität nicht berücksichtigt worden war [74]. In der entsprechenden Auswertung der Analysen des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie wird dementsprechend die Mortalität, sprich das Versterben, berücksichtigt.

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

In die MONARCH-2-Studie wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die im metastasierten Krankheitsstadium noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Es wurden insgesamt 69,0% (138/200) der Patientinnen, die nach Erhalt der Studienmedikation einen Progress erlitten und im Anschluss mit einer systemischen Therapie therapiert wurden, mit einer Chemotherapie behandelt. Von diesen Patientinnen erhielten 54,5% (109/200) eine Chemotherapie als erste Folgetherapie (siehe Tabelle 4-12). Informationen zu der Art der Postprogressionstherapien, die ggf. vor der erstmaligen Gabe der Chemotherapie gegeben wurden, können Tabelle 4-12 entnommen werden. Dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Tabelle 4-25 können zudem die Therapien entnommen werden, die nicht als Chemotherapie bewertet wurden bzw. deren Gabe nicht berücksichtigt wurde. Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung des Arztes liegen Lilly nicht vor.

Intermediäre Endpunkte wie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beziehen sich auf den Zeitraum zwischen einer Krankheitsprogression und einer weiteren Progression oder dem Tod des Patienten und können somit auch als Surrogat für das Gesamtüberleben gesehen werden [75]. 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 [75].

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

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

Als Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie wurden die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie herangezogen. In der MONARCH-2-Studie sind diese unterstützenden Endpunkte definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden endokrinen bzw. systemischen Therapie nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

### ***Symptomatik***

Die Erfassung der Symptomatik von Patienten ist eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien. Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [3]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. In der Studie MONARCH-2 wurde die Symptomatik anhand verschiedener patientenberichteter Fragebögen erhoben:

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

Im Rahmen der Studie MONARCH-2 wurde die Symptomatik der Patientinnen unter anderem mittels der beiden von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.

Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten im Allgemeinen erstellt. Er setzt sich aus 30 Fragen zusammen, die sich in mehrere Skalen gruppieren: fünf Funktionsskalen (siehe weiter unten unter Lebensqualität) und drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, sowie Übelkeit und Erbrechen), die jeweils aus mehreren Einzelfragen bestehen, und eine aus zwei Fragen zusammengesetzte Skala zum Gesamtgesundheitszustand und der Lebensqualität. Weitere sechs Einzelfragen (im Weiteren auch als Skalen bezeichnet) decken Symptome ab, die häufig von Krebspatienten berichtet werden (Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit), sowie die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf die finanziellen Mittel des Patienten [76]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [77].

Der EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen wurde indikationsspezifisch für Brustkrebspatienten entwickelt und bildet die Symptomatik, therapiebedingte Nebenwirkungen und die Lebensqualität von Brustkrebspatienten in Bezug auf unterschiedliche Behandlungen ab. Er besteht aus 23 Fragen, die in vier Funktionsskalen (siehe weiter unten unter Lebensqualität) und vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie zwei Einzelfragen zur Funktion und eine Frage zur Symptomatik eingeteilt werden. Es werden fünf Domänen abgefragt: Körperbild, sexuelle Funktion, Armsymptome, Brustsymptome und Nebenwirkungen der systemischen Therapie [78-79]. Auch der EORTC-QLQ-BR23 wurde in einer Reihe von Studien sowohl indikationsspezifisch als auch für den Einsatz in verschiedenen Ländern validiert [80].

Beide Fragebögen sind in der Praxis etabliert, und werden in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität vielfach angewendet und empfohlen [76,80-88].

Zur Auswertung der Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wird diesen jeweils ein Wert innerhalb eines Bereichs von 0-100

zugeordnet und so der Schweregrad der Symptomatik eingestuft [79]. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgt subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung.

Für die einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens wurden Minimal Important Differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [89-91]. Die MID wurden und werden in vielen Untersuchungen zur Lebensqualität, in welchen dieser generische und vielfach eingesetzte Fragebogen eingesetzt wurde, herangezogen. Für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen wurde im vorliegenden Dossier die gleiche MID angewendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird anhand der klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten für diese patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet.

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

#### *mBPI-sf*

Zur Dokumentation der in onkologischen Indikationen besonders relevanten Schmerzsymptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 zusätzlich zu den EORTC-Fragebögen auch der mBPI-sf eingesetzt. Bei diesem handelt es sich um eine modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (BPI). Der BPI-Fragebogen dient im Allgemeinen zur Bestimmung des Schweregrades von Schmerzen und ihren Auswirkungen auf die Funktion der Patienten [92]. Der BPI wurde 1989 zunächst als Langversion entwickelt; da diese Version für den klinischen Alltag zu lang war, wurde zusätzlich eine Kurzform (BPI-sf) entwickelt, die in der Folge in vielen unterschiedlichen Indikationen validiert und zum Standard für die Klinik und Forschung wurde [93]. 1999 wurde der BPI-sf in die deutsche Sprache übersetzt und validiert [94]. Die Kurzform enthält je ein Körperdiagramm in Vorder- und Rückansicht, vier Unterpunkte zum Schweregrad des Schmerzes, sieben Unterpunkte zur Beeinträchtigung durch den Schmerz (Skala von 0-10) und eine Frage zur Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten [93].

Die Schmerzen wurden in der Studie MONARCH-2 anhand der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf häufig der Fokus gelegt [92,95]. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier entweder ein Anstieg des Scores um  $\geq 2$  Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [96]) oder der Tod jeglicher Ursache definiert.

## ***Gesundheitszustand***

### *ECOG-PS*

Der ECOG-PS der Studienteilnehmerinnen in der Studie MONARCH-2 wurde regelmäßig dokumentiert. Er beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und somit deren Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Es handelt sich um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in sechs Kategorien. Auf Basis des daraus ermittelten Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Dadurch kann die geeignete Behandlung festgelegt oder modifiziert sowie eine Prognose ermittelt werden. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt auf einer Skala von 0-5 eingestuft, die wie folgt definiert wird [97].

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

Die Auswertung der Resultate zum ECOG-PS erfolgte innerhalb der Studie MONARCH-2 in Form einer Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ECOG-PS von  $\geq 2$ . Aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist jegliche Verschlechterung des ECOG-PS von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS  $\geq 3$  ist der Patient bereits großteils oder vollständig ans Bett gebunden, was eine weitere massive Einschränkung in seinem alltäglichen Leben bedeutet. Laut Literatur erfolgt eine verlässliche Einordnung des Patienten durch einen Onkologen in die beiden Gruppen ECOG-PS 0-2 bzw. ECOG-PS 3-4 (Wahrscheinlichkeit von 0,92 bzw. 0,82) [98] Die Einordnung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines Patienten in eine Kategorie ECOG-PS  $\geq 2$  kann daher zuverlässig durch Fremdbeurteilung (Arzt) getroffen werden. Des Weiteren konnte in einer Analyse von 1.655 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung gezeigt werden, dass der ECOG-PS prognostisch für die Überlebenszeit sein kann. Dabei entspricht ein ECOG-PS 4 einer medianen Überlebenszeit von ungefähr 25 Tagen; dieser Wert erhöht sich für jede niedrigere Stufe des ECOG-PS auf das Doppelte (z. B. entspricht ein ECOG-PS 3 einem medianen Überleben von etwa 50 Tagen) [99].

### *EQ-5D*

Um die Dokumentation des Gesundheitszustands zu unterstützen, wurde außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelte Fragebogen EQ-5D 5L herangezogen. Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustands [100]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [100-102]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [84,86,103-104]. Der Wertebereich im deskriptiven Bereich des Index reicht von 0-1, wobei hier die Punkte Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen abgefragt werden. Der Wertebereich der zugehörigen VAS reicht von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Da der EQ-5D-Index nur populationsspezifisch interpretierbar ist, wird dieser im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Die EQ-5D VAS als patientenberichteter Endpunkt wird hingegen im Zuge der Morbidität zur Erfassung des Gesundheitszustands dargestellt. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung untersucht. Als dauerhafte Verschlechterung wurde entweder der Anstieg der EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod jeglicher Ursache definiert. Eine Spanne von 7-10 wurde in einer retrospektiven Analyse in mehreren onkologischen Indikationen (inklusive Brustkrebspatientinnen) als für den Gebrauch in klinischen Auswertungen zur Lebensqualität anhand der EQ-5D VAS zu empfehlende MID identifiziert. Die Autoren dieser Analyse kommen außerdem zu dem Schluss, dass die Untergrenze dieser Spanne vermutlich einen besseren Schätzwert für die tatsächlich gegebene MID darstellt [105].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [3-4]. 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 [80,106]. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie MONARCH-2 wurden für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die entsprechenden Skalen der patientenberichteten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-BR23 herangezogen.

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

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion,

körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) betrachtet. Es wird jeweils ein Wert innerhalb eines Bereichs von 0-100 zugeordnet. Ein höherer Wert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen weist auf eine höhere Lebensqualität und (außer bei der Skala zur sexuellen Aktivität) ein höheres (gesundes) Funktionslevel hin [79].

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

### **Unerwünschte Ereignisse**

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH E6) erstellt [107]. 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 [107]. 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 [33]. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunkts unerwünschte Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [108]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Kategorien unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt. Des Weiteren werden Inzidenzraten für SOC und/oder PT für die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse der Kategorien unerwünschte Ereignisse ( $\geq 30\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 2\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je  $\geq 1\%$  Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Bei der Beschreibung der SOC und PT wird nur auf die SOC

und PT näher eingegangen, die der FI von Abemaciclib den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ zugeordnet werden können [1]. Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die unter der Therapie mit Abemaciclib bzw. Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren im Allgemeinen üblicherweise zu erwarten sind (Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö, erhöhter Alanin-Aminotransferase [ALT]- und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert, venöse Thromboembolie sowie erhöhter Kreatinin-Wert). Grundsätzlich zu berücksichtigen ist, dass die PT teilweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [6-8].

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>8</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>9</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

<sup>8</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>9</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>10</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG (Kombinationstherapie Abemaciclib+Fulvestrant) vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt:

---

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

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

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich werden für alle zuvor beschriebenen Endpunkte die Subgruppen

- Vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein)
- Vorangegangene endokrine Therapie für die metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung (ja vs. nein)

post-hoc definiert und analysiert mit nachfolgender Begründung:

- Die Zulassung von Fulvestrant sieht normalerweise eine antiöstrogene Vorbehandlung vor [20]. Die eingeschränkte Zulassung nach Art der Vorbehandlung ist historisch

bedingt und wird weder in den aktuellen Leitlinien [2-3] noch in der Behandlungspraxis [109] berücksichtigt. Daher wird im vorliegenden Dossier bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug der Vorbehandlung vorgenommen. Um theoretische Einflüsse einer antiöstrogenen Vorbehandlung gänzlich ausschließen zu können, wird die Subgruppenanalyse bezüglich Patientinnen, die bereits mit Antiöstrogenen behandelt wurden im Vergleich zu solchen, die noch keine Antiöstrogene erhalten haben, durchgeführt.

- Die Subgruppenanalyse zur vorangegangenen endokrinen Therapie wird definiert, um einen möglichen Einfluss einer Vortherapie (Erst- im Vergleich zu Folgelinien-Therapie) im fortgeschrittenen Stadium auf die Behandlung von Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu untersuchen.

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

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

### **Stratifizierungsfaktoren**

Bei Brustkrebs sind häufige Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) sowie die Knochen [9-11]. Es hat sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: So haben Patientinnen mit viszerale Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) eine schlechtere Prognose als Patientinnen ohne viszerale Metastasen [10,12-13]. Somit ist die Untersuchung nach Art der Erkrankung in der Studie MONARCH-2 relevant.

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

### **Präspezifizierte Subgruppen**

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen (Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Für die Post-hoc-Analysen für die Endpunkte Zeit bis

zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse wird diesen Trennpunkten gefolgt.

### ***Startdosis (200 mg vs. 150 mg)***

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

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

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

Knochenmetastasen wurden ursprünglich als nicht messbare Erkrankung kategorisiert, da diese nur schwer vermessen werden können. Mit der Zeit wuchs die Erkenntnis, dass Knochenmetastasen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie haben können [110]. In den aktuellen RECIST-Kriterien (Version 1.1) werden nun solche Knochenmetastasen als messbar berücksichtigt, die einen Weichanteil von >10 mm haben [50,110]. Es erscheint daher sinnvoll, Patientinnen mit messbarer und nicht messbarer Erkrankung miteinander zu vergleichen.

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

Die Anzahl an Organen, die von Fernmetastasen betroffen sind, kann Auswirkungen auf das Überleben der Patienten haben: In der Langzeitstudie von Geiger et al. 2011 lebten z. B. Brustkrebspatientinnen, bei denen nur ein Organ von Metastasen betroffen war, im Median länger als Patientinnen, bei denen drei oder mehr Organe betroffen waren (60 Monate vs. 36 Monate) [13]. Eine differenzierte Betrachtung nach der Anzahl der betroffenen Organe scheint daher sinnvoll.

### ***Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)***

Der Trennpunkt <65 Jahre im Vergleich zu ≥65 Jahren für die Subgruppe Alter entspricht der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten: 65 Jahre und älter [111]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [112].

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

Je nach Region bzw. ethnischer Zugehörigkeit kann es zu Abweichungen innerhalb der Studienpopulation kommen. So unterscheiden sich z. B. bei globalen epidemiologischen Erhebungen die Inzidenzraten von Brustkrebs und die Mortalitätsrate je nach betrachteter Region [113]. Eine differenzierte Betrachtung nach geografischer Region sowie ethnischer Zugehörigkeit ist daher sinnvoll. Die Subgruppe geografische Region wurde in der Studie MONARCH-2 unterteilt in Nordamerika, Europa sowie Asien. Mittels der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit können zudem mögliche Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen kaukasischen, asiatischen sowie anderen Patienten abgebildet werden.

***Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)***

Untersuchungen hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus (ER und Progesteronrezeptor) werden durchgeführt, um Informationen zur Prognose zu erhalten und die Therapie zu bestimmen [2-3]. Studien haben gezeigt, dass die Expression des Progesteronrezeptors Einfluss auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen hat. Patientinnen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus sprechen besser auf endokrine Therapien an und haben somit eine bessere Prognose [114-115]. Eine getrennte Darstellung nach dem Progesteronrezeptorstatus erscheint daher sinnvoll.

***ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)***

Anhand des ECOG-PS kann der Allgemeinzustand bzw. Schweregrad der Erkrankung abgebildet werden. Der ECOG-PS ist ein etabliertes, generisches Messinstrument, das den physischen Zustand von Krebspatienten und somit deren Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, beschreibt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Differenzierung der Trennpunkte erfolgt nach der Skalierung, die der ECOG-PS vorgibt. Ein ECOG-PS von 0 bedeutet - eine normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung ist möglich; ein ECOG-PS von 1 - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit [97].

***Nicht berücksichtigte Subgruppen***

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

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

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

durch eventuell unterschiedliche Versorgungssituationen ebenfalls durch den Faktor geografische Region untersucht wird.

### Statistische Methodik

Subgruppenanalysen werden auf Basis der Subpopulation der prä-/perimenopausalen sowie postmenopausalen Patientinnen durchgeführt. Das Merkmal der Art der Erkrankung wird im Fall von vorliegender Heterogenität endpunktübergreifend als Subpopulationen dargestellt. Da für alle patientenrelevanten Endpunkte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet wurden, werden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Relevant für das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den subgruppenbildenden Faktor ist der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. Ist dessen p-Wert kleiner als 0,05, wird von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wird auf einen Interaktionstest verzichtet.

Zu Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

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

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

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>15</sup>.

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

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

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

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Laufend	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant  Placebo+ Fulvestrant
MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ) - Kombination mit Fulvestrant	Nein	Ja	Laufend	28-tägiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Abemaciclib+ Fulvestrant  Placebo+ Fulvestrant

Abkürzungen: 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 der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 03.09.2018.

*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
MONARCH plus (I3Y-CR-JPBQ)	Es handelt sich um eine laufende Studie, für die noch keine Ergebnisse verfügbar sind.

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie*

*viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Am 03.09.2018 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 110 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

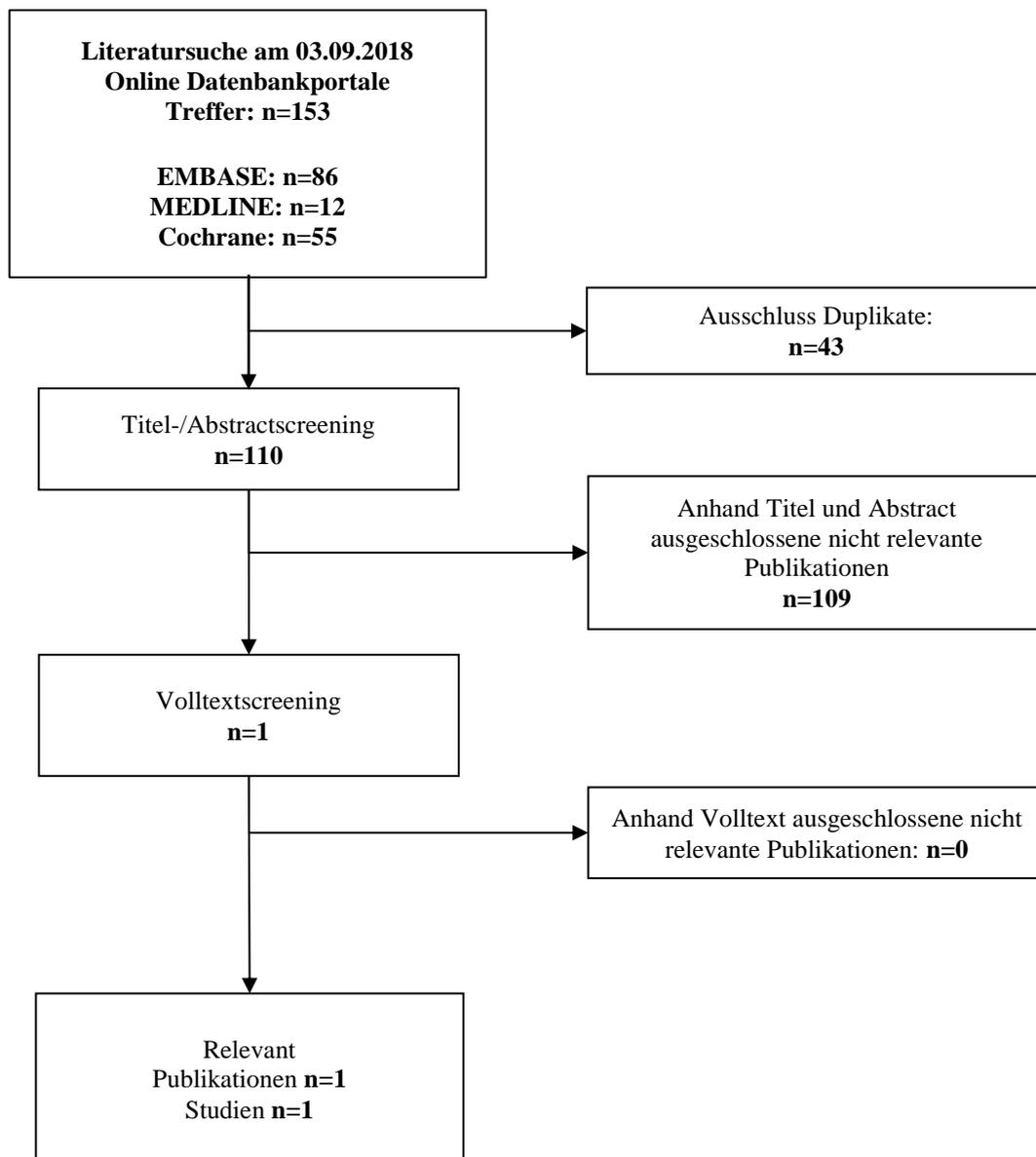


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant identifizierte eine relevante Publikation, in der die Daten der Studie MONARCH-2 präsentiert werden: Sledge et al. 2017 [116].

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

*Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Clinicaltrials.gov [NCT02107703] [117] EU-CTR [2013-004728-13] [118] ICTRP [NCT02107703] [119]	Ja	Ja [116]	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*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 der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 03.09.2018.

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden*

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>gf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	Ja	Ja	Nein	Ja [6-8]	Ja [117-119]	Ja [116]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Alle Patientinnen			Postmenopausale Patientinnen			Prä-/Perimenopausale Patientinnen		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=446)	Placebo+ Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=371)	Placebo+ Fulvestrant (N=180)	Gesamt (n=551)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=72)	Placebo+ Fulvestrant (N=42)	Gesamt (N=114)
Menopause, n (%)									
Postmenopausal	371 (83,2)	180 (80,7)	551 (82,4)						
Prä- /Perimenopausal	72 (16,1)	42 (18,8)	114 (17,0)						
Nicht berichtet	3 (0,7)	1 (0,4)	4 (0,6)						
Geschlecht, n (%)									
Weiblich	446 (100,0)	223 (100,0)	669 (100,0)	371 (100,0)	180 (100,0)	551 (100,0)	72 (100,0)	42 (100,0)	114 (100,0)
Alter, Jahre									
n	446	223	669	371	180	551	72	42	114
Mittelwert (SD)	59,30 (11,17)	61,07 (11,67)	59,89 (11,36)	62,10 (9,83)	64,50 (9,67)	62,88 (9,84)	45,32 (5,88)	46,98 (7,65)	45,93 (6,60)
Median (Min- Max)	59 (32-91)	62 (32-87)	60 (32-91)	62 (41-91)	64 (39-87)	63 (39-91)	46 (32-57)	47 (32-66)	47 (32-66)
Altersgruppe 1, n (%)									
<65	291 (65,2)	133 (59,6)	424 (63,4)	216 (58,2)	91 (50,6)	307 (55,7)	72 (100,0)	41 (97,6)	113 (99,1)
≥65	155 (34,8)	90 (40,4)	245 (36,6)	155 (41,8)	89 (49,4)	244 (44,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,9)
Altersgruppe 2, n (%)									
<65	291 (65,2)	133 (59,6)	424 (63,4)	216 (58,2)	91 (50,6)	307 (55,7)	72 (100,0)	41 (97,6)	113 (99,1)
≥65 und <75	114 (25,6)	60 (26,9)	174 (26,0)	114 (30,7)	59 (32,8)	173 (31,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,9)
≥75 und <85	38 (8,5)	28 (12,6)	66 (9,9)	38 (10,2)	28 (15,6)	66 (12,0)			
≥85	3 (0,7)	2 (0,9)	5 (0,7)	3 (0,8)	2 (1,1)	5 (0,9)			

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

	Alle Patientinnen			Postmenopausale Patientinnen			Prä-/Perimenopausale Patientinnen		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=446)	Placebo+ Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=371)	Placebo+ Fulvestrant (N=180)	Gesamt (n=551)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=72)	Placebo+ Fulvestrant (N=42)	Gesamt (N=114)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)									
Weiß/kaukasisch	237 (53,1)	136 (61,0)	373 (55,8)	221 (59,6)	119 (66,1)	340 (61,7)	14 (19,4)	16 (38,1)	30 (26,3)
Asiatisch	149 (33,4)	65 (29,1)	214 (32,0)	98 (26,4)	41 (22,8)	139 (25,2)	51 (70,8)	24 (57,1)	75 (65,8)
Amerikanische Ureinwohner /indigene Bevölkerung Alaskas	18 (4,0)	8 (3,6)	26 (3,9)	12 (3,2)	6 (3,3)	18 (3,3)	5 (6,9)	2 (4,8)	7 (6,1)
Schwarz/afro-amerikanisch	9 (2,0)	5 (2,2)	14 (2,1)	7 (1,9)	5 (2,8)	12 (2,2)	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,8)
Mehrfach-zugehörig	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,4)			
Fehlend	31 (7,0)	9 (4,0)	40 (6,0)	31 (8,4)	9 (5,0)	40 (7,3)			
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)									
n	443	223	666	368	180	548	72	42	114
Hispanisch/latino	57 (12,9)	25 (11,2)	82 (12,3)	49 (13,3)	21 (11,7)	70 (12,8)	7 (9,7)	4 (9,5)	11 (9,6)
Nicht hispanisch/latino	303 (68,4)	162 (72,6)	465 (69,8)	248 (67,4)	131 (72,8)	379 (69,2)	53 (73,6)	30 (71,4)	83 (72,8)
Nicht berichtet	83 (18,7)	36 (16,1)	119 (17,9)	71 (19,3)	28 (15,6)	99 (18,1)	12 (16,7)	8 (19,0)	20 (17,5)
Gewicht, kg									
n	442	223	665	370	180	550	72	42	114

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

	Alle Patientinnen			Postmenopausale Patientinnen			Prä-/Perimenopausale Patientinnen		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=446)	Placebo+ Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=371)	Placebo+ Fulvestrant (N=180)	Gesamt (n=551)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=72)	Placebo+ Fulvestrant (N=42)	Gesamt (N=114)
Mittelwert (SD)	66,73 (14,95)	66,64 (15,03)	66,70 (14,97)	68,09 (15,31)	67,02 (15,15)	67,74 (15,25)	59,71 (10,50)	64,93 (14,74)	61,63 (12,43)
Median (Min-Max)	64,50 (36,00-128,30)	64,00 (35,80-124,60)	64,35 (35,80-128,30)	66,00 (36,00-128,30)	65,00 (35,80-124,60)	65,80 (35,80-128,30)	57,48 (42,80-87,30)	58,50 (40,90-105,00)	58,00 (40,90-105,00)
Größe, cm									
n	438	222	660	366	180	546	72	41	113
Mittelwert (SD)	159,43 (6,91)	159,30 (6,78)	159,39 (6,86)	159,52 (7,13)	159,24 (7,03)	159,43 (7,09)	159,00 (5,66)	159,45 (5,67)	159,16 (5,64)
Median (Min-Max)	159,90 (138,43-188,00)	160,00 (141,00-175,26)	160,00 (138,43-188,00)	160,00 (138,43-188,00)	160,00 (141,00-175,26)	160,00 (138,43-188,00)	159,15 (146,90-172,00)	158,90 (145,50-170,3)	158,90 (145,50-172,00)
BMI, kg/m <sup>2</sup>									
n	438	222	660	366	180	546	72	41	113
Mittelwert (SD)	26,19 (5,39)	26,19 (5,49)	26,19 (5,42)	26,69 (5,50)	26,38 (5,48)	26,59 (5,49)	23,61 (3,93)	25,36 (5,58)	24,25 (4,65)
Median (Min-Max)	25,28 (16,09-47,06)	24,99 (16,02-44,34)	25,24 (16,02-47,06)	25,86 (16,09-47,06)	25,45 (16,02-44,34)	25,70 (16,02-47,06)	22,37 (18,02-33,04)	23,45 (16,51-40,82)	23,24 (16,51-40,82)
Land, n (%)									
Australien	27 (6,1)	10 (4,5)	37 (5,5)	24 (6,5)	10 (5,6)	34 (6,2)	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,8)
Belgien	26 (5,8)	11 (4,9)	37 (5,5)	26 (7,0)	10 (5,6)	36 (6,5)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,9)
Kanada	10 (2,2)	4 (1,8)	14 (2,1)	10 (2,7)	3 (1,7)	13 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,9)
Schweiz	7 (1,6)	3 (1,3)	10 (1,5)	5 (1,3)	3 (1,7)	8 (1,5)	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,8)
Deutschland	9 (2,0)	9 (4,0)	18 (2,7)	6 (1,6)	5 (2,8)	11 (2,0)	3 (4,2)	4 (9,5)	7 (6,1)

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

	Alle Patientinnen			Postmenopausale Patientinnen			Prä-/Perimenopausale Patientinnen		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=446)	Placebo+ Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=371)	Placebo+ Fulvestrant (N=180)	Gesamt (n=551)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=72)	Placebo+ Fulvestrant (N=42)	Gesamt (N=114)
Dänemark	3 (0,7)	7 (3,1)	10 (1,5)	3 (0,8)	7 (3,9)	10 (1,8)			
Spanien	29 (6,5)	12 (5,4)	41 (6,1)	27 (7,3)	11 (6,1)	38 (6,9)	2 (2,8)	1 (2,4)	3 (2,6)
Finnland	5 (1,1)	1 (0,4)	6 (0,9)	4 (1,1)	1 (0,6)	5 (0,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,9)
Frankreich	30 (6,7)	8 (3,6)	38 (5,7)	30 (8,1)	8 (4,4)	38 (6,9)			
Griechenland	7 (1,6)	4 (1,8)	11 (1,6)	7 (1,9)	2 (1,1)	9 (1,6)	0 (0,0)	2 (4,8)	2 (1,8)
Italien	5 (1,1)	7 (3,1)	12 (1,8)	4 (1,1)	5 (2,8)	9 (1,6)	1 (1,4)	2 (4,8)	3 (2,6)
Japan	64 (14,3)	31 (13,9)	95 (14,2)	38 (10,2)	19 (10,6)	57 (10,3)	26 (36,1)	12 (28,6)	38 (33,3)
Republik Korea	58 (13,0)	20 (9,0)	78 (11,7)	39 (10,5)	13 (7,2)	52 (9,4)	19 (26,4)	7 (16,7)	26 (22,8)
Mexiko	27 (6,1)	12 (5,4)	39 (5,8)	21 (5,7)	10 (5,6)	31 (5,6)	5 (6,9)	2 (4,8)	7 (6,1)
Polen	10 (2,2)	4 (1,8)	14 (2,1)	10 (2,7)	4 (2,2)	14 (2,5)			
Puerto Rico	4 (0,9)	0 (0,0)	4 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,5)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,9)
Rumänien	9 (2,0)	5 (2,2)	14 (2,1)	9 (2,4)	5 (2,8)	14 (2,5)			
Russland	12 (2,7)	19 (8,5)	31 (4,6)	12 (3,2)	19 (10,6)	31 (5,6)			
Taiwan	25 (5,6)	14 (6,3)	39 (5,8)	19 (5,1)	9 (5,0)	28 (5,1)	6 (8,3)	5 (11,9)	11 (9,6)
USA	79 (17,7)	42 (18,8)	121 (18,1)	74 (19,9)	36 (20,0)	110 (20,0)	4 (5,6)	5 (11,9)	9 (7,9)
Startdosis (Abemaciclib)									
150 mg pro Gabe	325 (72,9)	166 (74,4)	491 (73,4)	270 (72,8)	133 (73,9)	403 (73,1)	52 (72,2)	32 (76,2)	84 (73,7)
200 mg pro Gabe	121 (27,1)	57 (25,6)	178 (26,6)	101 (27,2)	47 (26,1)	148 (26,9)	20 (27,8)	10 (23,8)	30 (26,3)

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

	Alle Patientinnen			Postmenopausale Patientinnen			Prä-/Perimenopausale Patientinnen		
	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=446)	Placebo+ Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=371)	Placebo+ Fulvestrant (N=180)	Gesamt (n=551)	Abemaciclib+ Fulvestrant (N=72)	Placebo+ Fulvestrant (N=42)	Gesamt (N=114)
ECOG-PS									
0	264 (59,2)	136 (61,0)	400 (59,8)	210 (56,6)	100 (55,6)	310 (56,3)	54 (75,0)	36 (85,7)	90 (78,9)
1	176 (39,5)	87 (39,0)	263 (39,3)	158 (42,6)	80 (44,4)	238 (43,2)	18 (25,0)	6 (14,3)	24 (21,1)
2	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	5 (1,1)	0 (0,0)	5 (0,7)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Art der Erkrankung									
Viszerale Metastasen	245 (54,9)	128 (57,4)	373 (55,8)	202 (54,4)	110 (61,1)	312 (56,6)	43 (59,7)	17 (40,5)	60 (52,6)
Nur Knochenmetastasen	123 (27,6)	57 (25,6)	180 (26,9)	104 (28,0)	42 (23,3)	146 (26,5)	19 (26,4)	15 (35,7)	34 (29,8)
Andere	75 (16,8)	38 (17,0)	113 (16,9)	65 (17,5)	28 (15,6)	93 (16,9)	10 (13,9)	10 (23,8)	20 (17,5)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie									
Primäre Resistenz	111 (24,9)	58 (26,0)	169 (25,3)	83 (22,4)	43 (23,9)	126 (22,9)	28 (38,9)	15 (35,7)	43 (37,7)
Sekundäre Resistenz	326 (73,1)	163 (73,1)	489 (73,1)	284 (76,5)	136 (75,6)	420 (76,2)	42 (58,3)	26 (61,9)	68 (59,6)
Nicht vortherapiert	6 (1,3)	2 (0,9)	8 (1,2)	4 (1,1)	1 (0,6)	5 (0,9)	2 (2,8)	1 (2,4)	3 (2,6)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika									

Tabelle 4-12: Übersicht der Postprogressionstherapien in der Studie MONARCH-2

Postprogressionstherapie	Abemaciclib+Fulvestrant (N=446)	Placebo+Fulvestrant (N=223)	Gesamt (N=669)
Patientinnen, die einen Progress hatten	271 (60,8)	178 (79,8)	449 (67,1)
Systemische Therapie			
Insgesamt	200 (44,8)	141 (63,2)	341 (51,0)
Chemotherapie	138 (30,9)	97 (43,5)	235 (35,1)
Endokrine Therapie	110 (24,7)	77 (34,5)	187 (28,0)
Andere systemische Therapie	25 (5,6)	15 (6,7)	40 (6,0)
Zielgerichtete Therapie	65 (14,6)	54 (24,2)	119 (17,8)
Erste Folgetherapie	200 (44,8)	141 (63,2)	341 (51,0)
Chemotherapie	109 (24,4)	74 (33,2)	183 (27,4)
Endokrine Therapie	89 (20,0)	66 (29,6)	155 (23,2)
Andere systemische Therapie	17 (3,8)	12 (5,4)	29 (4,3)
Zielgerichtete Therapie	51 (11,4)	39 (17,5)	90 (13,5)
Operativer Eingriff	14 (3,1)	3 (1,3)	17 (2,5)
Strahlentherapie	37 (8,3)	26 (11,7)	63 (9,4)
Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse			

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

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

### **Studienbeschreibung**

Die zulassungsbegründende Studie MONARCH-2 ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit dem Amendment vom 30. März 2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahingehend geändert, dass der Einschluss endokrin-Therapie-naiver Patientinnen (Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben) widerrufen wurde. Mit der Kombinationstherapie behandelt wurden insgesamt 44 endokrin-naive Patientinnen [6-8].

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

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

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

### **Patientencharakteristika**

Insgesamt wurden 446 Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 223 Patientinnen in den Placebo-Arm 2:1 randomisiert. Es wiesen 55,8% der Patientinnen viszerale Metastasen und 26,9% nur Knochenmetastasen auf, 25,3% der Patientinnen hatten eine primäre Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie und 73,1% eine sekundäre Resistenz.

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

Das mediane Alter lag in der Studie bei etwa 60 Jahren (Abemaciclib-Arm 59; Placebo-Arm 62 Jahre). Postmenopausale Patientinnen waren erwartungsgemäß zu Studienbeginn im Median älter als prä-/perimenopausale Patientinnen (63 vs. 47 Jahre). Das mittlere Körpergewicht lag in der Studienpopulation bei 66,7 kg, bei postmenopausalen Patientinnen

lag das mittlere Körpergewicht nur leicht über dem der prä-/perimenopausalen Patientinnen (67,74 vs. 61,63 kg).

Die mittlere Körpergröße lag bei den Patientinnen bei 159,39 cm und der mittlere BMI bei 26,19. Es hatten 59,8% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0, 39,3% einen ECOG-PS von 1 und 0,3% einen ECOG-PS von 2. Es waren 55,8% der Patientinnen weiß bzw. kaukasischer und 32,0% asiatischer Herkunft. 68,3% der Studienteilnehmerinnen stammten aus Europa oder Nordamerika. Bei den postmenopausalen Patientinnen war die Mehrheit kaukasischer Herkunft (61,7%, vgl. asiatisch: 25,2%), während prä-/perimenopausale Patientinnen hauptsächlich asiatischer Herkunft waren (65,8%, vgl. kaukasisch: 26,3%).

Insgesamt waren in der Studie MONARCH-2 beide Behandlungsgruppen (Abemaciclib-Arm und Placebo-Arm) innerhalb der einzelnen Patientengruppen (prä-/perimenopausal; postmenopausal) hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (Tabelle 4-11).

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

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

In der Studie MONARCH-2 stammten 68,3% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 55,8% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß [6-8]. Mit einer Altersspanne von 32-91 Jahren und einem medianen Alter von 60 Jahren sind die in die Studie MONARCH-2 eingeschlossenen Patientinnen auch altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar.

Obwohl die Studienpopulation der Studie MONARCH-2 vornehmlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasst, handelte es sich hierbei primär um vorbehandelte Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwies: Bei nahezu allen Patientinnen konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (96,9%) und bei ca. einem Drittel der Patientinnen fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Organe. 55,8% der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf, was in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [14] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [120] steht. Bei 25,3% der Patientinnen wurde eine primäre Resistenz beobachtet. Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [10] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population zu einem großen Teil um Patientinnen mit schlechter Prognose handelte.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation entspricht hinsichtlich des erkrankungsspezifischen Zustandes der Patientinnen weitgehend den für die durchschnittliche Patientenpopulation in Deutschland im vorliegenden AWG in der aktuellen Literatur zu findenden Angaben. Eine Übertragbarkeit der Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden.

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

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs eine systemische endokrinbasierte Therapie indiziert (Erstlinie) und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [3-4]. Auch für die Therapie in der Zweitlinie wird die Behandlung mit einer weiteren endokrinen Therapie empfohlen [3-4].

In der Studie MONARCH-2 wurden Patientinnen mit Abemaciclib+Fulvestrant oder Placebo+Fulvestrant behandelt, die bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten. Es hatten 5,5% der Patientinnen eine endokrine Therapie in der neoadjuvanten Behandlungssituation, 73,7% in der adjuvanten Behandlungssituation und 38,7% als Erstlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten [6]. Dabei kamen vor allem Aromatasehemmer und Tamoxifen zum Einsatz. Auch in der klinischen Praxis (in Deutschland) erfolgt die (neo-) adjuvante Therapie primär mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen [121] zudem erfolgt die initiale endokrine Therapie bislang meist mit einem Aromatasehemmer oder einem Antiöstrogen, wie z. B. Tamoxifen [14,121]. Erst aktuellere Studien haben die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen gezeigt [122-123].

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

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen nennen die Leitlinien ein Ausschalten der Ovarialfunktion, z. B. mit GnRH-Analoga, in Kombination mit Tamoxifen als Therapie der ersten Wahl [3-4]. Zudem kommt eine Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Frage [3].

In der Folgetherapie wird eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant empfohlen und ebenfalls eine mögliche zusätzliche Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor genannt [3-4].

Die Empfehlung für Fulvestrant als eine wertvolle Option für prä-/perimenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs unter Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgt in den nationalen und internationalen Leitlinien unabhängig vom Zulassungsstatus [2-3].

Auch in der Behandlungspraxis werden Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs, die sich faktisch (z. B. unter Ovarialsuppression) in der Menopause befinden, mit Fulvestrant behandelt (Stellungnahme der Pfizer GmbH [109]).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für postmenopausale Patientinnen zunächst Aromatasehemmer, wenn diese zuvor adjuvant ausschließlich Tamoxifen erhalten haben oder noch keine adjuvante Therapie erfolgt ist und erwähnt Letrozol in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als weitere Option [3]. Die Behandlungsempfehlungen der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gehen damit weitgehend konform [4]. In der S3-Leitlinie wird zudem auch der Einsatz von Fulvestrant in der ersten Therapielinie empfohlen, insbesondere wenn die Patientinnen noch nicht endokrin vorbehandelt sind [3].

Fulvestrant steht für postmenopausale Patientinnen seit Juli 2017 als eine weitere zugelassene Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung [124]. Die Daten der FIRST-Studie zeigen einen Überlebensvorteil von Fulvestrant gegenüber Aromatasehemmer in der Erstlinien-Behandlung [125]. Dies wird ebenfalls in einem aktuellen Cochrane Review aufgegriffen [126]. In der europäischen Leitlinie wird der Einsatz von Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in der Erstlinie empfohlen [2]. Somit stellt Fulvestrant eine bevorzugte Behandlungsoption auch in der Erstlinie für postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs dar.

In den weiteren Therapielinien wird der Einsatz von ER-Antagonisten, wie Fulvestrant, oder der Wechsel auf einen (nicht-) steroidal Aromatasehemmer empfohlen [3-4]. Die Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen und kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.

Die in der Studie MONARCH-2 erfolgte Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entspricht demnach dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in der Studie MONARCH-2 erfolgte Behandlung der prä-/perimenopausalen Patientinnen entspricht zwar formal nicht dem aktuellen Zulassungsstatus von Fulvestrant (bei allerdings vorliegender Zulassung der Kombination mit Palbociclib auch bei prä/perimenopausalen Frauen), jedoch den aktuellen Behandlungsempfehlungen und der Behandlungspraxis. Die Ergebnisse für diese Population werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher ebenfalls dargestellt und ein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse nach Art der Erkrankung werden bei positiver Heterogenität im Folgenden dargestellt. Dies begründet sich durch prognostische Unterschiede innerhalb dieser Gruppierungen [10,12-13] sowie den großen therapeutischen Bedarf der Patientengruppe mit viszeraler Erkrankung. Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben [3], weisen Patientinnen mit viszeralen Metastasen eine schlechte Prognose auf [10,12-

13] und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht [16] (siehe ausführliche Argumentation in Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Unerwünschte Ereignisse
MONARCH-2	Ja	Ja	Ja	Ja
a: Gesamtüberleben b: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik (Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) c: funktionale Skalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala				

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

### Populationen

Ergebnisse je Endpunkt werden jeweils für die Gesamtpopulation, die Population der prä-/perimenopausalen sowie die Population der postmenopausalen Patientinnen dargestellt.

### Datenschnitte

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

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

Alle in Modul 4B dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 14.02.2017 [6-8].

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

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

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>3</sup>	
Gesamt	85/446 (19,1)	NE [26,66;NE]	48/223 (21,5)	NE [26,76;NE]	0,84 [0,59;1,20], 0,347
Prä- /Perimenopausal	10/72 (13,9)	NE [26,66;NE]	7/42 (16,7)	NE [NE;NE]	0,73 [0,27;1,96], 0,528
Postmenopausal	75/371 (20,2)	NE [NE;NE]	40/180 (22,2)	NE [26,76;NE]	0,87 [0,59;1,28], 0,479
viszerale Metastasen <sup>1</sup>	39/202 (19,3)	NE [NE;NE]	34/110 (30,9)	24,20 [21,67;NE]	0,54 [0,34;0,849], 0,006
nur Knochen- metastasen <sup>1</sup>	18/104 (17,3)	NE [24,03;NE]	2/42 (4,8)	NE [NE;NE]	3,70 [0,86;15,93], 0,073
andere <sup>1</sup>	18/65 (27,7)	NE [19,53;NE]	4/28 (14,3)	26,76 [26,76;NE]	2,47 [0,83;7,31], 0,057
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht					

Zum aktuellen Datenschnitt 14.02.2017 hatten sich in den beiden Behandlungsrmen insgesamt 133 Todesfälle (85 [19%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 48 [22%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet. Die unstratifizierte Analyse (HR [95%-KI]: 0,84 [0,59;1,20], p=0,347) und stratifizierte Analyse (HR [95%-KI]: 0,85 [0,60; 1,22], p=0,389) zeigten nahezu identische Resultate. Da der Effektschätzer nicht signifikant war, sind gemäß Protokoll

weitere Analysen für das Gesamtüberleben (3. Interimanalyse nach 331 Todesfällen und - sofern dann noch nicht signifikant - finale Analyse nach 441 Todesfällen) geplant. Auch die mediane Überlebenszeit war demzufolge in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. In der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,34;0,849],  $p=0,006$ ) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. In den anderen Populationen (Gesamtpopulation, prä-/perimenopausal, postmenopausal, postmenopausale Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

In der stratifizierten Analyse der Population der endokrin-naiven Patientinnen ergab sich kein signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,71 [0,19;2,69],  $p=0,6104$ ). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht [7].

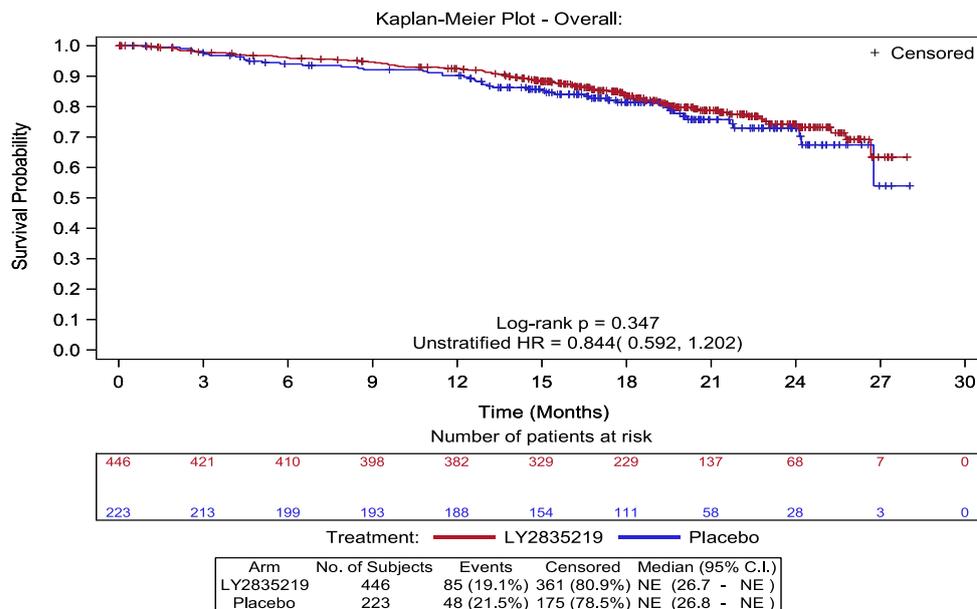


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)

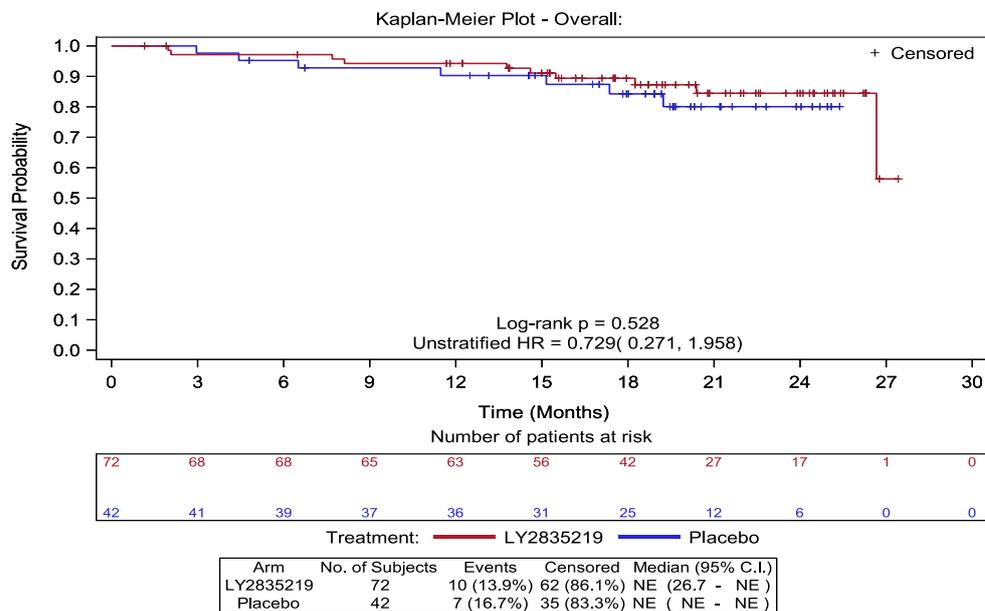


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

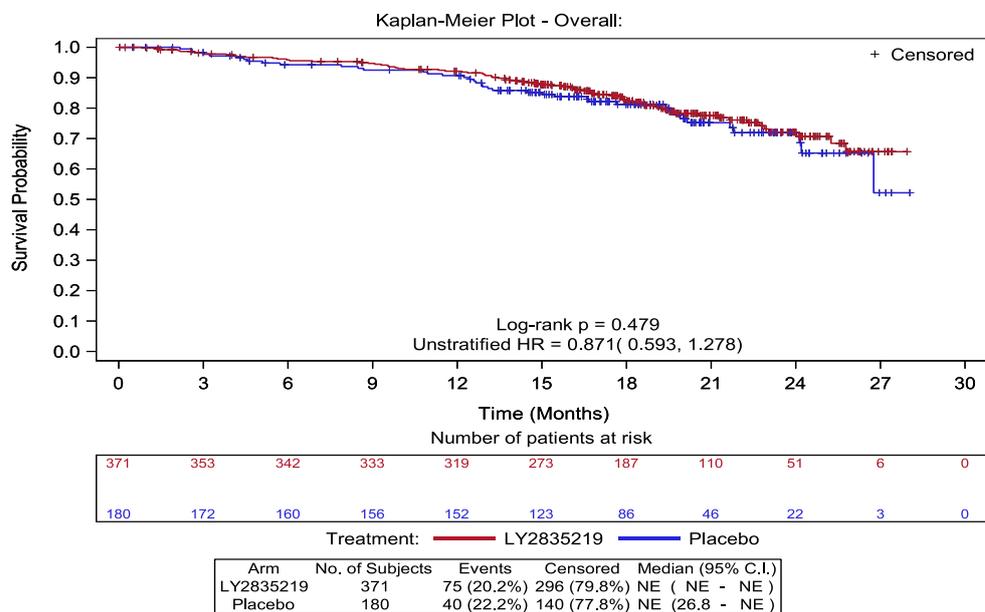


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen)

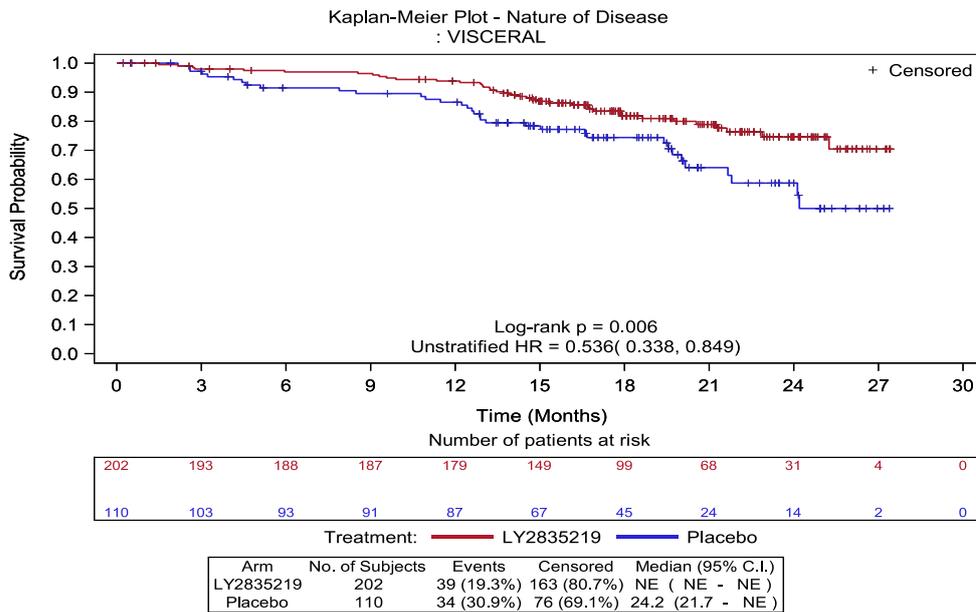


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen)

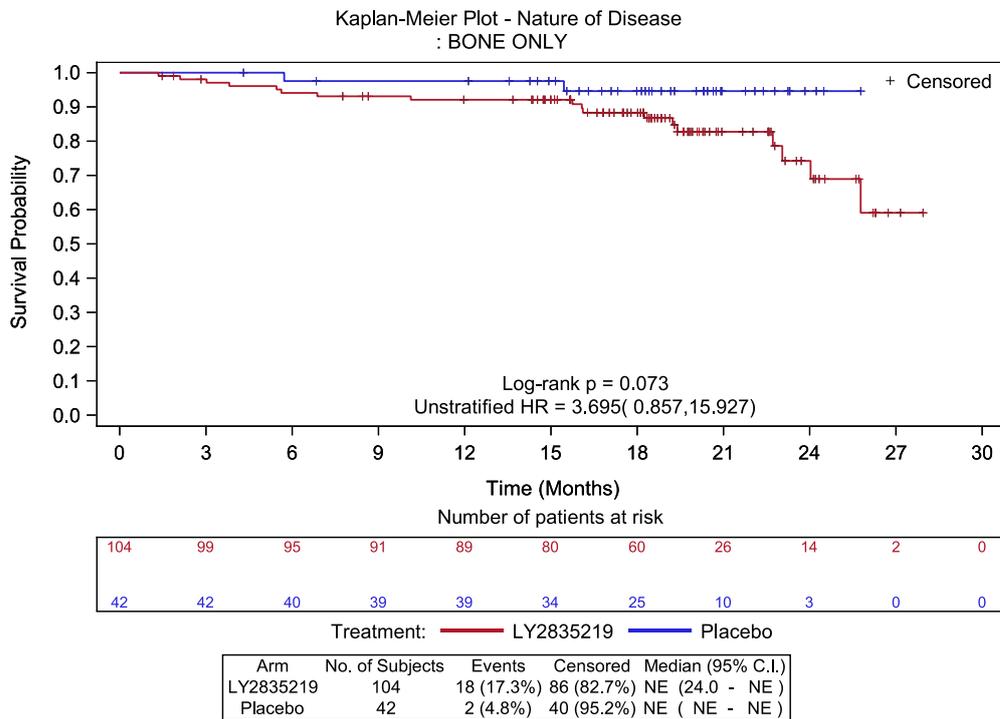


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

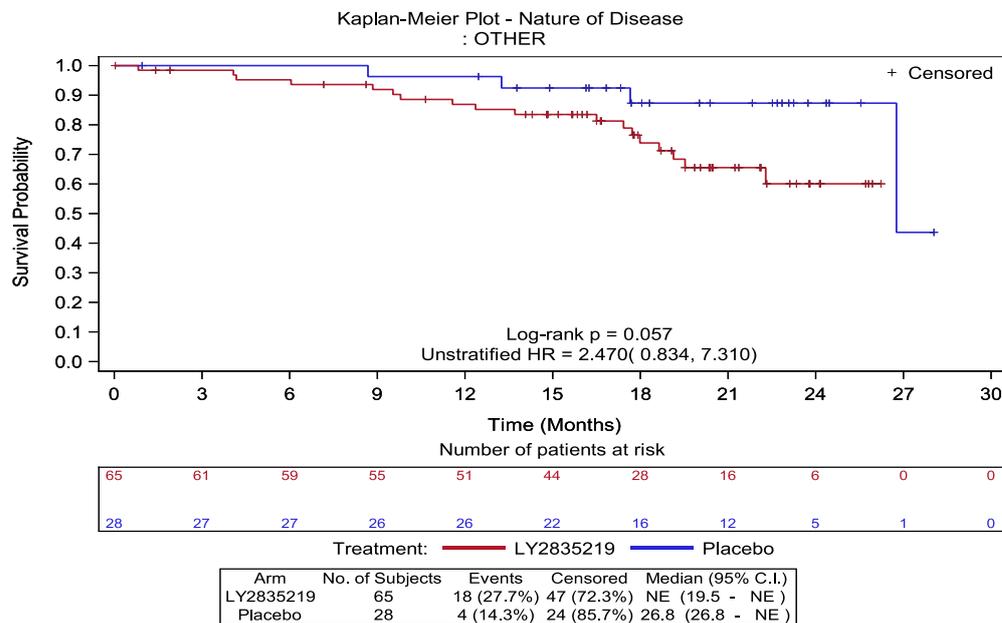


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

### Heterogenitätstest

Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, hat es sich gezeigt, dass die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat: Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben [3], weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine schlechte Prognose auf [10,12-13] und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht [16]. Zudem besteht insbesondere für diese Gruppe ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Um diese Annahmen zu bestätigen, wurde ein Heterogenitätstest für das Merkmal Art der Erkrankung (innerhalb der Population postmenopausaler Patientinnen) durchgeführt. Der Heterogenitätstest war positiv für die Population der postmenopausalen Patientinnen in Bezug auf die Subpopulationen mit viszerale Metastasen, mit nur Knochenmetastasen und mit anderen Metastasen ( $p=0,004$ ). Die Tests zur Heterogenität für alle Endpunkte sind in Tabelle 4-57 Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen dargestellt. Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen wurde aufgrund der geringen Fallzahl ( $<10$ ) kein Test auf Heterogenität für das Gesamtüberleben durchgeführt.

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

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

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

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

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

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [108] und G-BA [22] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation; die zugehörigen Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Betrachtet wurde die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung (siehe Anhang 4-E, Item 4a, Einschlusskriterium 5) wurde objektive Progression gewertet, falls mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war.</li> <li>– Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation ohne Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, wurde objektive Progression gewertet, falls der Tumor lokal wieder auftrat oder sich eine metastatische Erkrankung neu entwickelte.</li> <li>– Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, deren Operation mit Nachweis postoperativer Restkrankheit erfolgte, sollten neue Baseline-Messungen durchgeführt und nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt werden.</li> <li>– Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keine Progression aufwies oder bereits verstorben war, wurde die Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Datum der letzten Tumorbewertung ohne Progression zensiert. Das Datum entspricht dabei dem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Datum der Randomisierung, falls zu Baseline oder nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde und die Patientin am Leben war.</li> <li>○ Datum der letzten Tumorbewertung, falls nach Baseline eine Tumorbewertung durchgeführt wurde, die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine Progression aufwies, oder falls die Patientin vor dokumentierter Progression der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost-to-Follow-up) war oder verstarb.</li> <li>○ Datum der letzten ordnungsgemäßen Tumoruntersuchung oder Datum der Randomisierung (je nachdem was später war), falls dokumentierte Progression oder der Tod nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ausgefallenen Tumoruntersuchungen festgestellt wurde.</li> </ul> </li> </ul> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Außerdem wurde der Effektschätzer aus dem stratifizierten Modell (analog der Auswertung im Studienbericht) mit den beiden Stratifizierungsfaktoren Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie und Art der Erkrankung per IWRS dargestellt (Gruppenvergleich mit stratifiziertem Log-rank-Test). Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben wurde die Tumorbewertung anhand des besten Gesamtansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) betrachtet. Das beste Gesamtansprechen wird während der Behandlung und während des Kurzzeit-Follow-ups, jedoch vor Beginn einer Nachfolgetherapie nach Studienabbruch beobachtet. Das beste Gesamtansprechen umfasst die vier hierarchischen Kategorien komplettes</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung (die in der Studie verwendete Definition der Responsekriterien entsprach derjenigen in [50]), wobei der Patient zur höchsten Kategorie, die er während der Beobachtungszeit erreichte, gewertet wird. Die Kategorie stabiler Krankheitsstatus wird zudem in die Subkategorien mindestens sechs Monate und weniger als sechs Monate unterteilt. Patienten ohne Tumorbewertung oder ohne messbares Ansprechen fallen in die Kategorie „nicht auswertbar“.</p> <p>Aus dem besten Gesamtansprechen leiten sich die Endpunkte objektive Ansprechrare, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate wie folgt ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Objektive Ansprechrare, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt.</li> <li>– Krankheitskontrollrate, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen.</li> <li>– Klinische Nutzenrate, definiert als der Anteil an Patientinnen mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder anhaltendem stabilem Krankheitsstatus für mindestens sechs Monate.</li> </ul> <p>Für genannte Raten wurden RR, OR und RD mit zugehörigen 95%-KI berechnet. Um den Unterschied der Behandlungsarme zu überprüfen wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet.</p> <p>Population: Für alle Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko</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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	222/446 (49,8)	16,44 [14,40;19,33]	157/223 (70,4)	9,27 [7,40;11,38]	0,55 [0,45;0,68], <0,001
Prä- /Perimenopausal	28/72 (38,9)	NE [17,16;NE]	29/42 (69)	10,52 [7,40;15,62]	0,45 [0,26;0,75], 0,002
Postmenopausal	194/371 (52,3)	15,02 [14,14;17,49]	127/180 (70,6)	8,71 [6,48;11,61]	0,58 [0,46;0,73], <0,001

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Der Datenschnitt vom 14.02.2017 zeigt die finale Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben mit 379 (57%) Patientinnen mit objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache; 222 (50%) unter Abemaciclib+Fulvestrant und 157 (70%) unter Placebo+Fulvestrant).

In der Gesamtpopulation betrug die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 9,27 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (unstratifiziertes HR [95%-KI]: 0,55 [0,45;0,68], p<0,001) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Die

stratifizierte Analyse zeigte ein identisches Resultat (HR [95%-KI]: 0,55 [0,45;0,68],  $p < 0,001$ ).

Ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zeigte sich in den Populationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26;0,75],  $p = 0,002$ ) und postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,58 [0,46;0,73],  $p < 0,001$ ). Für die Art der Erkrankung lag keine Heterogenität vor (siehe Tabelle 4-56 prä-/perimenopausal  $p = 0,239$ ; Tabelle 4-57 postmenopausal  $p = 0,254$ ).

In der stratifizierten Analyse der Population der endokrin-naiven Patientinnen ergab sich kein signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,45 [0,18;1,15],  $p = 0,0891$ ). Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod wurde im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm nicht erreicht und betrug im Placebo+Fulvestrant-Arm 23,1 Monate [7].

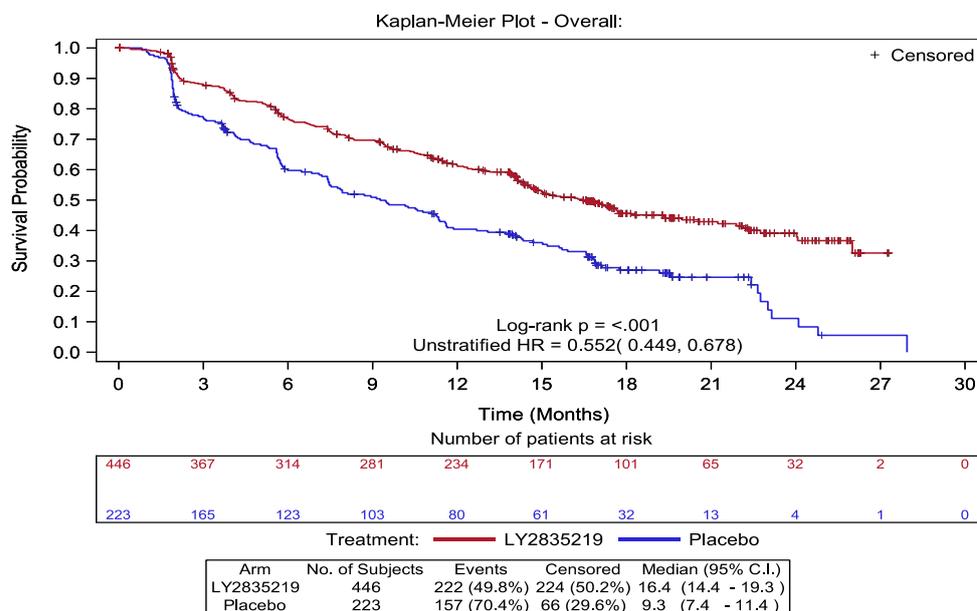


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation)

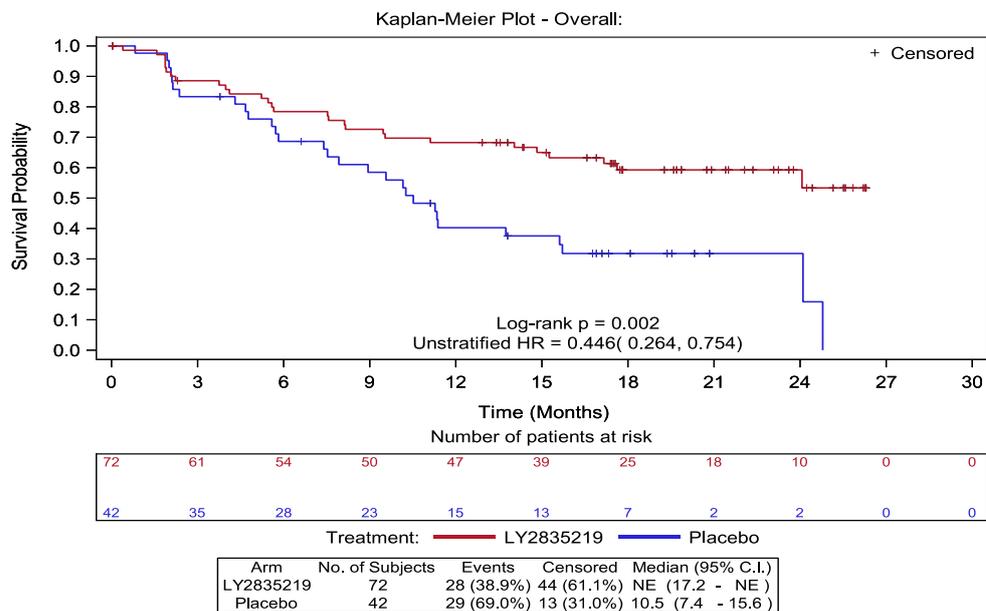


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

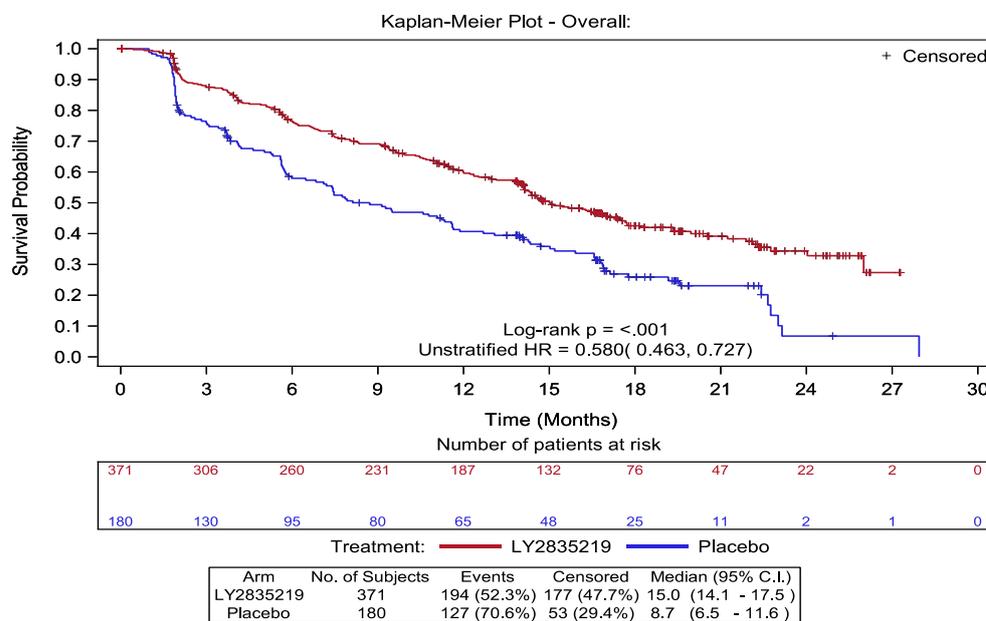


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Postmenopausale Patientinnen)

**Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Population	Abemaciclib +Fulvestrant n/N (%)	Placebo +Fulvestrant n/N (%)	RR [95% KI], p-Wert OR [95% KI], p-Wert RD [95% KI], p-Wert
Objektive Ansprechrate	Gesamt	157/446 (35,2)	36/223 (16,1)	2,18 [1,58;3,02], <0,0001 2,82 [1,88;4,24], <0,0001 0,19 [0,13;0,26], <0,0001
	Prä- /Perimenopausal	31/72 (43,1)	8/42 (19,0)	2,26 [1,15;4,45], 0,0183 3,21 [1,31;7,91], 0,0111 0,24 [0,08;0,40], 0,0043
	Postmenopausal	126/371 (34,0)	28/180 (15,6)	2,18 [1,51;3,16], <0,0001 2,79 [1,77;4,41], <0,0001 0,18 [0,11;0,26], <0,0001
Klinische Nutzenrate	Gesamt	322/446 (72,2)	125/223 (56,1)	1,29 [1,13;1,47], 0,0001 2,04 [1,46;2,85], <0,0001 0,16 [0,08;0,24], <0,0001
	Prä- /Perimenopausal	56/72 (77,8)	29/42 (69,0)	1,13 [0,89;1,43], 0,3251 1,57 [0,67;3,70], 0,3037 0,09 [-0,08;0,26], 0,3131
	Postmenopausal	266/371 (71,7)	96/180 (53,3)	1,34 [1,16;1,56], 0,0001 2,22 [1,53;3,21], <0,0001 0,18 [0,10;0,27], <0,0001
Krankheits- kontrollrate	Gesamt	370/446 (83,0)	169/223 (75,8)	1,09 [1,01;1,19], 0,0376 1,56 [1,05;2,31], 0,0277 0,07 [0,01;0,14], 0,0336
	Prä- /Perimenopausal	61/72 (84,7)	35/42 (83,3)	1,02 [0,86;1,20], 0,8462 1,11 [0,39;3,12], 0,8445 0,01 [-0,13;0,15], 0,8459
	Postmenopausal	309/371 (83,3)	134/180 (74,4)	1,12 [1,02;1,23], 0,0233 1,71 [1,11;2,64], 0,0148 0,09 [0,01;0,16], 0,0194
Datenschnitt: 14.02.2017				
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung				
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

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

In der Gesamtpopulation war unter Abemaciclib+Fulvestrant der Anteil an Patientinnen mit objektivem Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 etwa doppelt so hoch wie unter

Placebo+Fulvestrant (35% vs. 16%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (RR [95%-KI]: 2,18 [1,58;3,02],  $p < 0,0001$ ). Dieser Vorteil zeigte sich auch in den Subpopulationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen (2,26 [1,15;4,45],  $p = 0,0183$ ) und der postmenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 2,18 [1,51;3,16],  $p < 0,0001$ ).

Die klinische Nutzenrate war unter Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation mit 72% ebenfalls höher als unter Placebo+Fulvestrant (56%), und der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (RR [95%-KI]: 1,29 [1,13;1,47],  $p = 0,0001$ ). Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,34 [1,16;1,56],  $p = 0,0001$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,89;1,43],  $p = 0,3251$ ).

In Bezug auf die Krankheitskontrollrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (RR [95%-KI]: 1,09 [1,01;1,19],  $p = 0,0376$ ) und bei postmenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,12 [1,02;1,23],  $p = 0,0233$ ). Dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,86;1,20],  $p = 0,8462$ ).

### **Fazit**

Die Sensitivitätsanalyse unterstützt die Aussagen der Analyse zum progressionsfreien Überleben. In allen Kategorien und mit allen Effektmaßen zeigen die Gesamtpopulation sowie postmenopausale Patientinnen einen erheblichen Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant. Dies zeigt, dass es durch die Behandlung mit Abemaciclib bei einigen Patientinnen nicht nur zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression, sondern sogar auch zu einer Verkleinerung der Tumoren kommt.

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, bei der der Fokus auf der zweiten Krankheitsprogression lag. Da die Studie den Zeitpunkt der zweiten Krankheitsprogression nicht erfasste, wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.</li> <li>- Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw.</li> <li>- Tod,</li> </ul> <p>je nachdem, welches Ereignis früher eintrat, betrachtet.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung keines dieser Ereignisse hatte, wurde die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie zum spätesten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war und keine nachfolgende Therapielinie abgebrochen oder eine zweite nachfolgende Therapielinie begonnen hatte.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	166/446 (37,2)	23,05 [21,21;NE]	99/223 (44,4)	20,71 [18,31;23,64]	0,78 [0,60;0,995], 0,045
Prä- /Perimenopausal	23/72 (31,9)	NE [20,78;NE]	18/42 (42,9)	19,23 [16,44;NE]	0,71 [0,38;1,31], 0,268
Postmenopausal	143/371 (38,5)	22,72 [20,55;25,71]	80/180 (44,4)	20,71 [18,31;26,76]	0,80 [0,60;1,04], 0,100
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

265 (40%) Patientinnen der Studie MONARCH-2 hatten ein Ereignis, das der Definition von Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie entsprach (Behandlungsende der nächsten Therapielinie bzw. Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie bzw. Tod aus jeglicher Ursache); davon 166 (37%) unter Abemaciclib+Fulvestrant und 99 (44%) unter Placebo+Fulvestrant.

In der Gesamtpopulation betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis unter Abemaciclib+Fulvestrant 23,05 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 20,71 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60;0,995], p=0,045) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,60;1,04], p=0,100) lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor, ebenso wenig in der prä-/perimenopausalen Population (HR [95%-KI]: 0,71 [0,38;1,31], p=0,268). Für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung lag keine Heterogenität vor (p=0,193 für prä-/perimenopausale Patientinnen; p=0,188 für postmenopausale Patientinnen).

In der stratifizierten Analyse der Population der endokrin-naiven Patientinnen ergab sich kein signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,78 [0,23;2,64], p=0,6893). Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht [7].

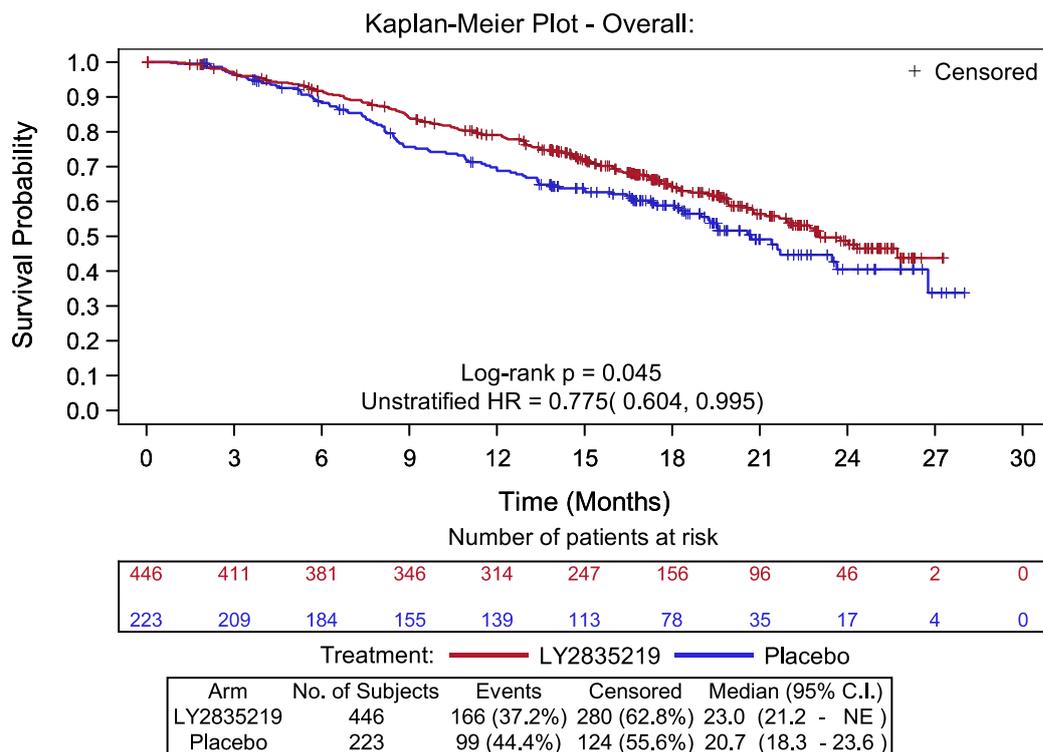


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Gesamtpopulation)

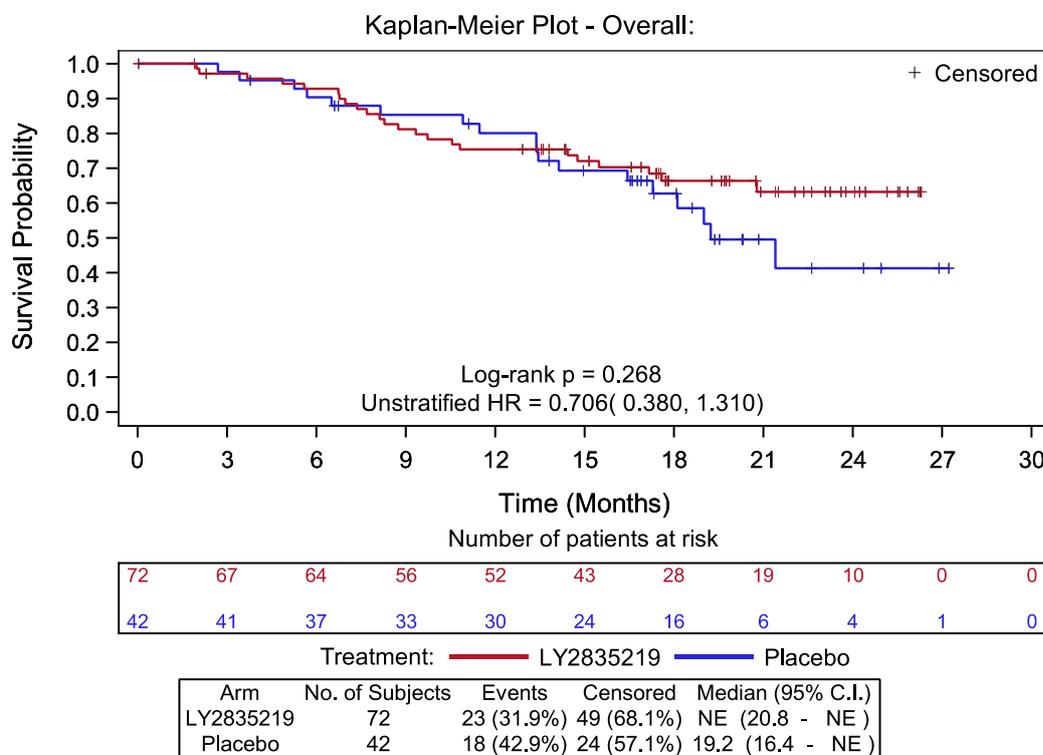


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

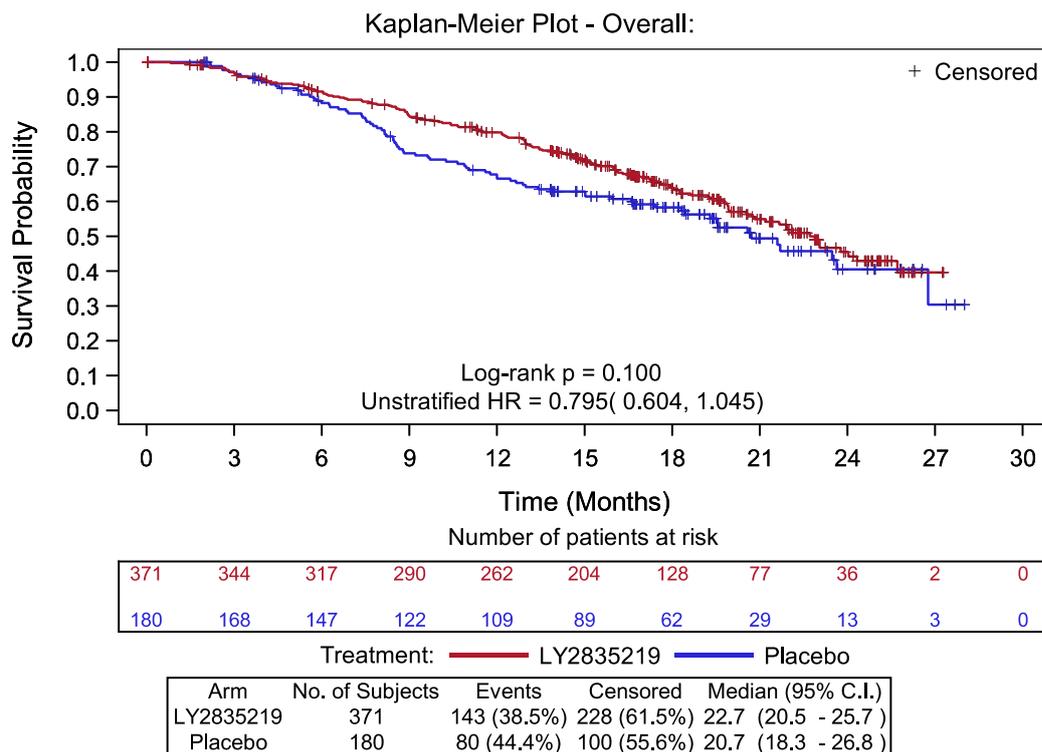


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (Postmenopausale Patientinnen)

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

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

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie war im vorliegenden Dossier operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (erste Therapie nach Beendigung der Studientherapie) bzw. bis zum Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (zweite Therapie nach Beendigung der Studientherapie), bzw. Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat (siehe auch

Abschnitt 4.1 Abbildung 4-1). Diese Operationalisierung steht in Einklang mit den aktuellen Vorgaben der EMA. Die Länge der jeweils gemessenen Zeitspanne von der Randomisierung für die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie wurde nicht durch einen Progressionsbefund definiert, sondern über den Zeitpunkt des Beginns/Endes einer weiteren Therapielinie bzw. des Todes. Die Erhebung des Zeitpunkts des Beginns bzw. Endes einer Therapielinie sowie die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie häufig kein eindeutig interpretierbares Bild und kann durch das progressionsfreie Überleben 2 oder die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie unterstützt werden [71]. Die EMA empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie in Situationen, in denen das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben 2 nicht verlässlich bestimmt werden können [32]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht.

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

#### 4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt wurden vier Auswertungen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Von den gegebenen Therapien wurden die folgenden Therapien nicht als Chemotherapie bewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Everolimus und Exemestan (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen) Bevacizumab plus Anastrozol</li> <li>○ Bevacizumab plus Durvalumab</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie Zusätzlich zu den Kriterien in Definition 1 wurde zudem die Gabe eines der folgenden Chemotherapeutika nicht berücksichtigt (unter Berücksichtigung verschiedener Schreibweisen. Chemotherapien, bei denen die Applikationsform nicht sicher identifiziert werden konnte, z. B. Cyclophosphamid oral oder intravenös möglich, wurden für die Analyse ausgeschlossen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anthrazyklin NFI (intravenös und oral erhältlich: oral Idarubicin)</li> <li>○ Capecitabin; Capecitabin+Bevacizumab</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cyclophosphamid</li> <li>○ Methotrexat oral und intravenös</li> <li>○ Vinorelbin</li> <li>○ Tegafur/Gimeracil/Oteracil</li> <li>○ Tegafur</li> <li>○ Tegafur/Uracil</li> </ul> <p>Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, werden als Sensitivitätsanalyse für den gesamten Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie präsentiert (eine Übersicht über alle innerhalb der Studie MONARCH-2 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-12).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie (Sensitivitätsanalyse) Folgende endokrine Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antiöstrogene</li> <li>○ Aromatasehemmer</li> <li>○ GnRH-Analoga</li> <li>○ Medroxyprogesteronacetat</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie (Sensitivitätsanalyse) Folgende systemische Therapien wurden nach Beendigung der Studientherapie gegeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anthrazykline</li> <li>○ Antiöstrogene</li> <li>○ Aromatasehemmer</li> <li>○ Bisphosphonate</li> <li>○ Calciumkombinationen</li> <li>○ Kombinationen antineoplastischer Agenzien</li> <li>○ GnRH-Analoga</li> <li>○ Wirkstoffe in klinischen Studien: Etinostat, Indoximod, Ixazomib, Xentuzumab</li> <li>○ Monoklonale Antikörper</li> <li>○ Cyclophosphamid</li> <li>○ Eribulin, Irinotecan</li> <li>○ Denosumab</li> <li>○ Taxol</li> <li>○ Platinverbindungen</li> <li>○ Medroxyprogesteronacetat</li> <li>○ Proteinkinase-Inhibitoren</li> <li>○ Pyrimidinanaloga</li> <li>○ Everolimus</li> <li>○ Taxane</li> <li>○ Doxycyclinhydrochlorid</li> <li>○ Vincaalkaloide</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<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 (bzw. intravenösen Chemotherapie/endokrinen Therapie/[jeglichen] Therapie) nach Ende der Studientherapie oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Falls für die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt war, ob diese eine nachfolgende Chemotherapie (bzw. intravenöse Chemotherapie/endokrine Therapie/[jegliche] Therapie) erhielt, oder die Patientin bereits verstorben war, wurde die Zeit zum spätesten Datum, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war (bis einschließlich dem Datum des Datenschnitts), zensiert.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Population:</p> <p>Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NFI: National Formulary of India; z. B.: zum Beispiel</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population,

welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen definiert war. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt.

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

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

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	183/446 (41)	23,90 [21,24;NE]	112/223 (50,2)	19,17 [15,42;22,13]	0,73 [0,58;0,93], 0,009
Prä- /Perimenopausal	25/72 (34,7)	NE [23,90;NE]	22/42 (52,4)	18,90 [13,81;NE]	0,64 [0,36;1,14], 0,125
Postmenopausal	158/371 (42,6)	22,72 [20,32;NE]	89/180 (49,4)	19,23 [14,40;26,76]	0,76 [0,59;0,99], 0,039

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Gesamtpopulation betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Fulvestrant 23,9 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 19,17 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,73 [0,58;0,93], p=0,009) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,64 [0,36;1,14], p=0,125). Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99], p=0,039). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde kein Test auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung für prä-/perimenopausale Patientinnen durchgeführt. Für postmenopausale Patientinnen lag keine Heterogenität vor (siehe Tabelle 4-57 p=0,111).

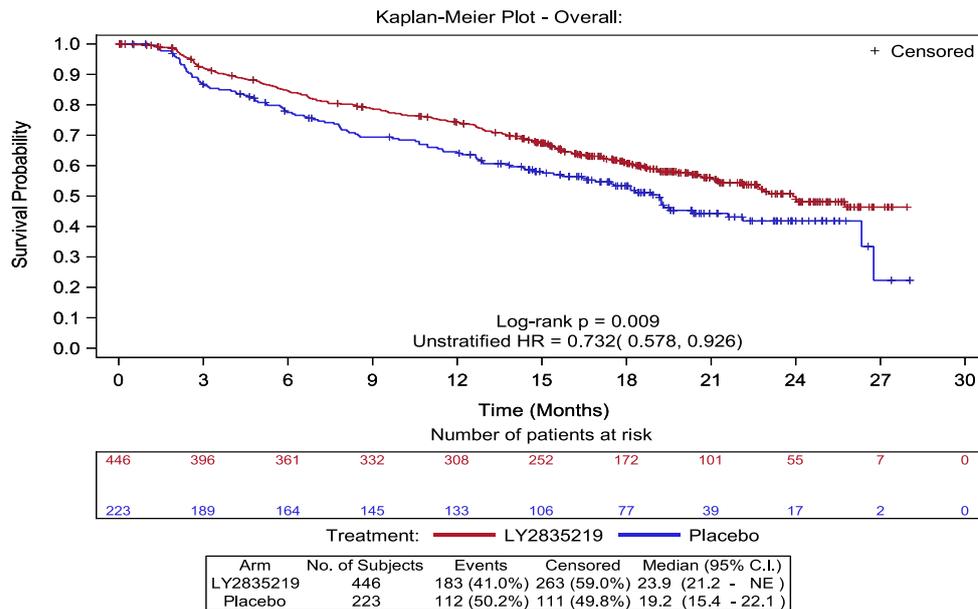


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Gesamtpopulation)

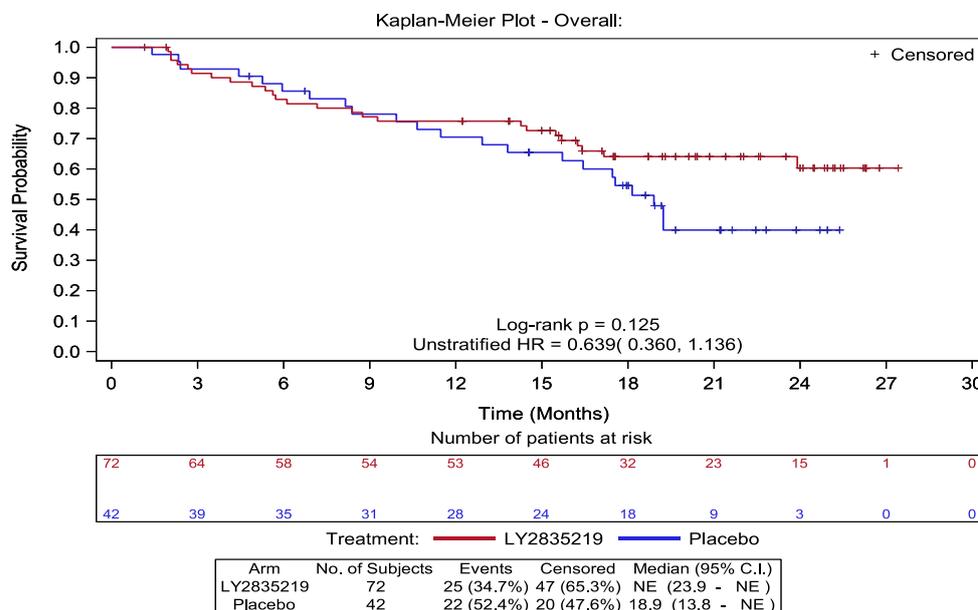


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

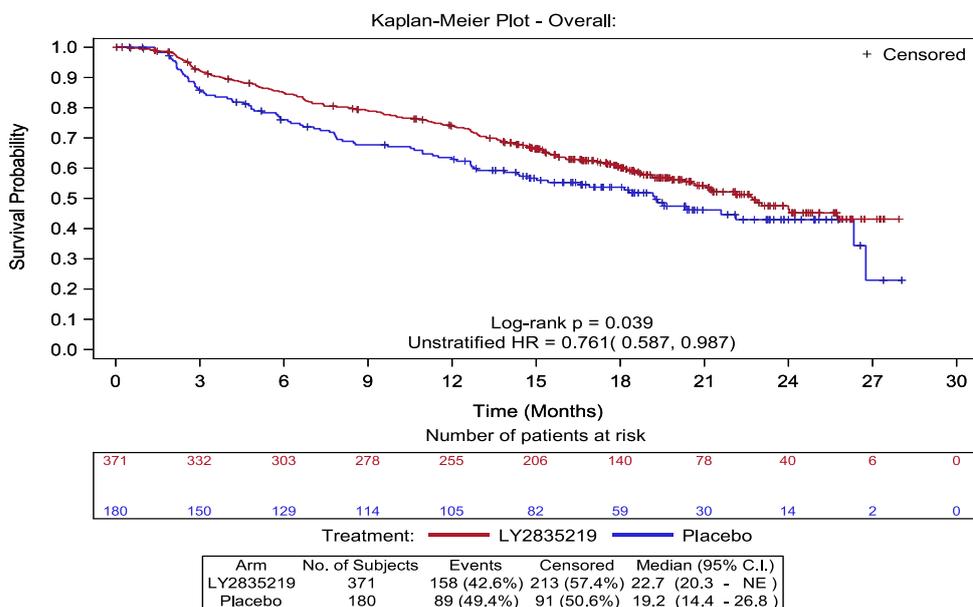


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Postmenopausale Patientinnen)

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	152/446 (34,1)	NE [25,78;NE]	90/223 (40,4)	24,13 [19,23;NE]	0,79 [0,61;1,03], 0,077
Prä- /Perimenopausal	24/72 (33,3)	26,66 [23,90;NE]	19/42 (45,2)	19,23 [17,36;NE]	0,69 [0,38;1,27], 0,236
Postmenopausal	128/371 (34,5)	NE [24,03;NE]	70/180 (38,9)	26,76 [19,56;NE]	0,82 [0,62;1,10], 0,192

Datenschnitt: 14.02.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Gesamtpopulation und für prä-/perimenopausale sowie postmenopausale Patientinnen im Allgemeinen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die mediane Zeit bis zur ersten

nachfolgenden intravenösen Chemotherapie, dennoch zeigte sich ein Trend zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Das Ergebnis kann ggf. verzerrt sein durch den Ausschluss der Chemotherapeutika, die nicht sicher als intravenös oder oral identifiziert werden konnten.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde kein Test auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung für prä-/perimenopausale Patientinnen durchgeführt. Für postmenopausale Patientinnen lag keine Heterogenität vor ( $p=0,140$ ).

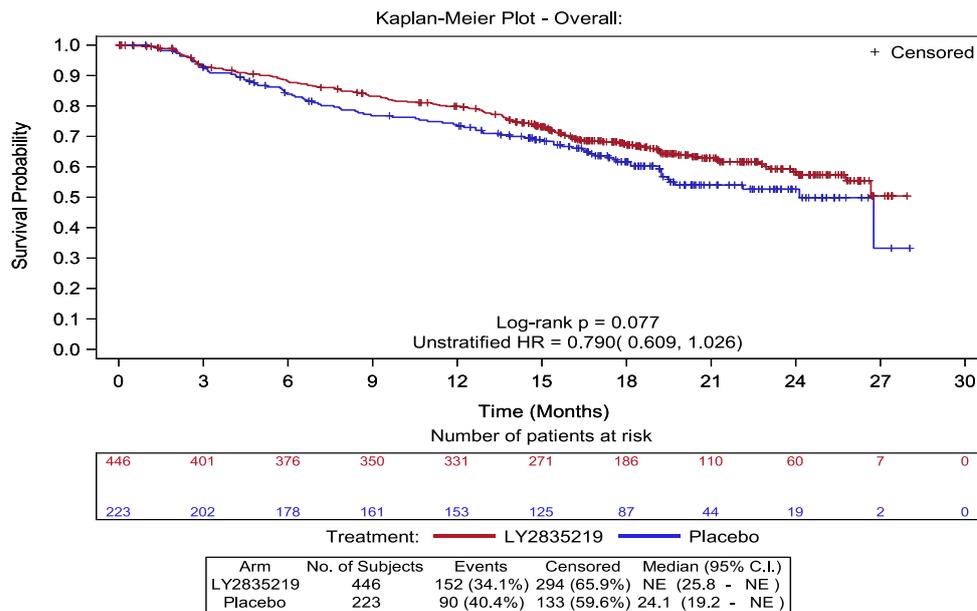


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Gesamtpopulation)

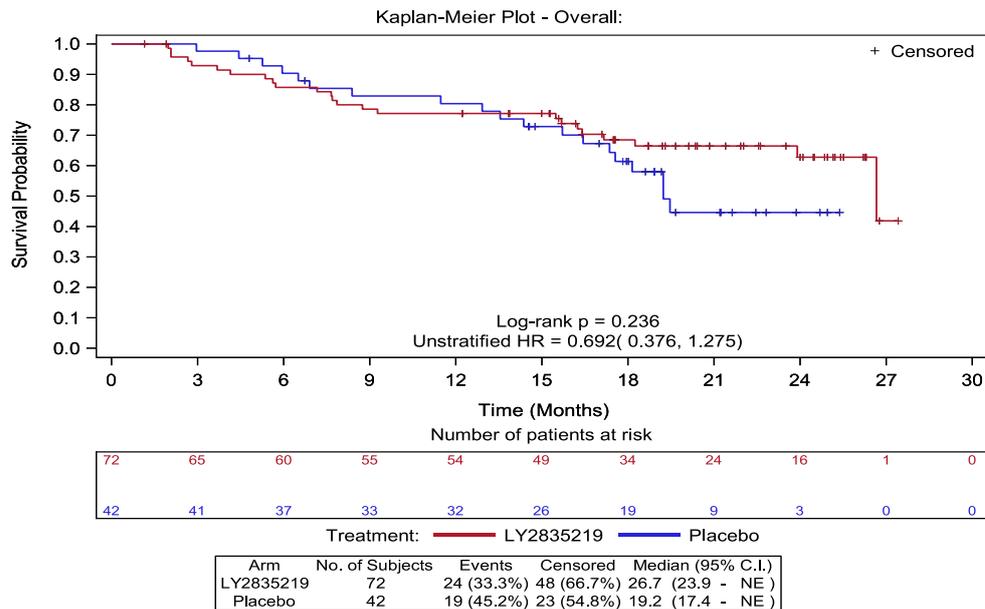


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

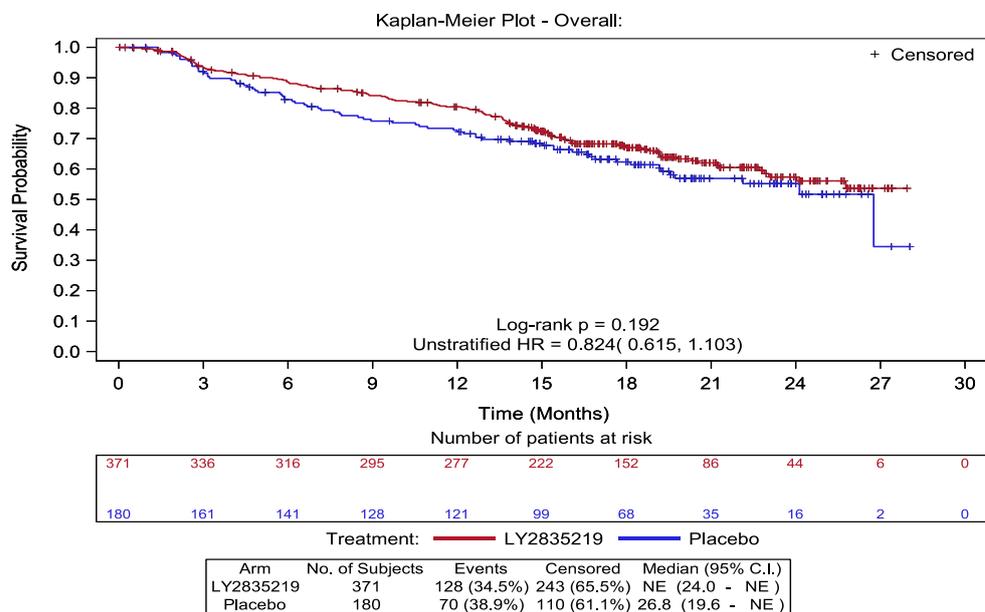


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (Postmenopausale Patientinnen)

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

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie					
Gesamt	230/446 (51,6)	17,16 [15,25;21,24]	154/223 (69,1)	11,70 [8,61;13,81]	0,63 [0,52;0,78], <0,001
Prämenopausal	29/72 (40,3)	NE [16,24;NE]	29/42 (69,0)	12,92 [8,38;16,44]	0,49 [0,29;0,83], 0,006
Postmenopausal	201/371 (54,2)	15,62 [14,66;18,48]	124/180 (68,9)	11,41 [7,89;13,87]	0,66 [0,53;0,83], <0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie					
Gesamt	173/446 (38,8)	24,03 [21,93;NE]	115/223 (51,6)	19,23 [16,87;22,39]	0,67 [0,53;0,85], <0,001
Prämenopausal	22/72 (30,6)	NE [NE;NE]	19/42 (45,2)	24,49 [11,34;NE]	0,58 [0,31;1,07], 0,078
Postmenopausal	151/371 (40,7)	22,72 [20,81;NE]	95/180 (52,8)	18,44 [16,87;21,80]	0,69 [0,53;0,89], 0,005
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Um die Aussage zu unterstützen, dass Abemaciclib unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie zu deren Verzögerung führt, werden als Sensitivitätsanalyse für den gesamten Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie präsentiert (eine Übersicht über alle innerhalb der Studie MONARCH-2 verabreichten Postprogressionstherapien findet sich in Tabelle 4-12).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen grundsätzlich die Ergebnisse der Hauptanalysen. Es zeigen sich signifikante Vorteile für Abemaciclib bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52;0,78],  $p < 0,001$ ), bei den prämenopausalen (HR [95%-KI]: 0,49 [0,29;0,83],  $p = 0,006$ ) und den postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,66 [0,53;0,83],  $p < 0,001$ ). Für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung lag keine Heterogenität vor (prä-/perimenopausal  $p = 0,165$ ; postmenopausal  $p = 0,561$ ).

Ein ähnliches Muster zeigt sich bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie. Hier gab es signifikante Vorteile für Abemaciclib bei der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,67 [0,53;0,85],  $p < 0,001$ ) und bei den postmenopausalen Patientinnen

(HR [95%-KI]: 0,69 [0,53;0,89],  $p=0,005$ ). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde kein Test auf Heterogenität für die Subpopulationen nach Art der Erkrankung für prä-/perimenopausale Patientinnen durchgeführt. Für postmenopausale Patientinnen lag keine Heterogenität vor (siehe Tabelle 4-57  $p=0,390$ ).

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

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

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

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

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

#### **4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC-QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz.</li> <li>• EORTC-QLQ-BR23: die vier Symptomskalen Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Belastung durch Haarausfall.</li> <li>• mBPI-sf: die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle Fragebögen wurden zur Baseline, am ersten Tag des Zyklus 2 und dann am Tag 1 jedes zweiten Zyklus, beginnend mit Zyklus 3 bis einschließlich Zyklus 13, sowie am Tag 1 jedes</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>dritten Zyklus nach Zyklus 13 und zum Kurzzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Statistisches Modell: Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurde für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald eines der Ereignisse stattfand: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus</li> <li>○ Tod aus jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gewertet. Bei Tod ohne eine (noch andauernde) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des Todes gewertet. 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> </li> <li>• Für die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf wurde die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anstieg um mehr als 2 Punkte gegenüber Baseline</li> <li>○ Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um <math>\geq 1</math> Stufe, gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [96]</li> <li>○ Tod aus jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Patientinnen, die zum Auswertzeitpunkt kein Ereignis für eine Skala aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Scores für diese Skala zensiert. Patientinnen ohne auswertbare Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patientinnen mit einem Ereignis nach einer Folge von mindestens einem nicht ausgefüllten oder nicht auswertbaren Fragebogen wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Fragebogens zensiert. Sollte dies die Baseline gewesen sein, so war der Zeitpunkt der Zensierung der der Randomisierung. Bei Tod vor dem Kurzzeit-Follow-up wurde dieser als Ereignis gewertet, falls die vorherige Fragebogenerhebung verfügbar und nicht länger als 8 Wochen (bei <math>\leq 12</math> absolvierten Therapiezyklen) bzw. 12 Wochen (bei <math>&gt; 12</math> absolvierten Therapiezyklen) her war. Der Tod nach Kurzzeit-Follow-up war ein Ereignis, falls er höchstens 8 Wochen (bei <math>\leq 12</math> absolvierten Therapiezyklen) bzw. 12 Wochen (bei <math>&gt; 12</math> absolvierten Therapiezyklen) nach der Follow-up-Visite eintrat. Sollte keine auswertbare Fragebogenerhebung für das Follow-up vorliegen, wird der Tod nur als Ereignis gewertet, wenn seit der letzten auswertbaren Erhebung höchstens 8 Wochen (bei <math>\leq 12</math> absolvierten Therapiezyklen) bzw. 12 Wochen (bei <math>&gt; 12</math> absolvierten Therapiezyklen) vergangen waren. Der Tod nach Follow-up außerhalb dieser Zeit führte zur Zensierung zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren Fragebogens.</p> </li> </ul> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p>

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
	Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population.
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; WHO: World Health Organisation	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie des EORTC-QLQ-BR23 waren generell hoch und überstiegen immer 85%, abgesehen vom Follow-up, wo sie noch über 75% lagen.

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

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

randomisiert aber nicht behandelt wurden, würden in einer Auswertung der ITT-Population am Zeitpunkt 0 zensiert und somit unterscheiden sich die Ereigniszeitanalysen nicht. Die Safety-Population enthält im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm fünf Patientinnen weniger.

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

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen der Studie MONARCH-2

Visite	EORTC-QLQ-C30		EORTC-QLQ-BR23		mBPI-sf	
	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Baseline	431/441 (97,7)	219/223 (98,2)	431/441 (97,7)	220/223 (98,7)	421/441 (95,5)	218/223 (97,8)
Zyklus 2	396/411 (96,4)	204/216 (94,4)	392/411 (95,4)	203/216 (94,0)	389/411 (94,6)	200/216 (92,6)
Zyklus 3	370/382 (96,9)	190/196 (96,9)	367/382 (96,1)	188/196 (95,9)	364/382 (95,3)	184/196 (93,9)
Zyklus 5	323/334 (96,7)	154/159 (96,9)	322/334 (96,4)	156/159 (98,1)	320/334 (95,8)	151/159 (95,0)
Zyklus 7	290/307 (94,5)	131/134 (97,8)	289/307 (94,1)	130/134 (97,0)	287/307 (93,5)	130/134 (97,0)
Zyklus 9	268/282 (95,0)	111/114 (97,4)	270/282 (95,7)	110/114 (96,5)	268/282 (95,0)	109/114 (95,6)
Zyklus 11	251/262 (95,8)	98/101 (97,0)	250/262 (95,4)	98/101 (97,0)	251/262 (95,8)	98/101 (97,0)
Zyklus 13	235/242 (97,1)	88/90 (97,8)	234/242 (96,7)	88/90 (97,8)	233/242 (96,3)	88/90 (97,8)
Zyklus 16	194/210 (92,4)	70/74 (94,6)	193/210 (91,9)	70/74 (94,6)	192/210 (91,4)	70/74 (94,6)
Zyklus 19	141/148 (95,3)	53/53 (100,0)	141/148 (95,3)	53/53 (100,0)	140/148 (94,6)	53/53 (100,0)
Zyklus 22	88/91 (96,7)	24/28 (85,7)	89/91 (97,8)	24/28 (85,7)	88/91 (96,7)	24/28 (85,7)
Zyklus 25	51/52 (98,1)	13/13 (100,0)	51/52 (98,1)	13/13 (100,0)	51/52 (98,1)	13/13 (100,0)
Zyklus 28	24/25 (96,0)	3/3 (100,0)	24/25 (96,0)	3/3 (100,0)	24/25 (96,0)	3/3 (100,0)
Follow-up	182/236 (77,1)	130/158 (82,3)	185/236 (78,4)	130/158 (82,3)	183/235 (77,9)	124/158 (78,5)
Referenzen: [6-8]						
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität						

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 anhand der von der EORTC entworfenen Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0 [79]) und EORTC-QLQ-BR23 sowie dem mBPI-sf erhoben. Für den Endpunkt Symptomatik wurden für die beiden Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 die jeweiligen Symptomskalen zur Symptomatik dieser Fragebögen betrachtet und als Zeit bis zu Verschlechterung ausgewertet. Für den Fragebogen mBPI-sf wurde nur die Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ betrachtet.

Eine Übersicht aller Ergebnisse getrennt nach Fragebogen kann den nachfolgenden Tabelle 4-33, Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 entnommen werden. Den Tabellen folgt jeweils eine detaillierte Beschreibung statistisch signifikanter Ergebnisse.

### EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-30).

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Appetitlosigkeit					
Gesamt	182/441 (41,3)	19,40 [17,72;22,29]	97/223 (43,5)	17,36 [15,16;19,86]	0,84 [0,66;1,08], 0,171
Prä-/Perimenop.	24/71 (33,8)	26,30 [19,36;NE]	15/42 (35,7)	19,23 [12,89;NE]	0,66 [0,34;1,27], 0,211
Postmenopausal	158/370 (42,7)	18,64 [16,60;20,58]	81/180 (45)	16,67 [14,50;19,69]	0,88 [0,67;1,15], 0,342
viszerale Metastasen <sup>1</sup>	85/202 (42,1)	19,63 [14,60;25,25]	56/110 (50,9)	14,50 [10,95;19,56]	0,67 [0,47;0,94], 0,025
nur Knochen- metastasen <sup>1</sup>	45/104 (43,3)	18,25 [16,08;22,16]	16/42 (38,1)	19,86 [15,68;NE]	1,19 [0,67;2,10], 0,583
andere <sup>1</sup>	28/64 (43,8)	17,72 [11,70;22,29]	9/28 (32,1)	17,65 [13,25;26,76]	1,70 [0,80;3,61], 0,138

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
<b>Diarrhö</b>					
Gesamt	256/441 (58)	11,74 [9,24;14,33]	77/223 (34,5)	19,89 [17,65;23,05]	2,02 [1,56;2,60], <0,001
Prä-/Perimenop,	44/71 (62)	3,75 [1,15;19,30]	14/42 (33,3)	19,56 [16,90;NE]	2,51 [1,37;4,61], 0,003
Postmenopausal	212/370 (57,3)	12,95 [9,96;14,53]	62/180 (34,4)	19,92 [17,65;24,13]	1,96 [1,47;2,60], <0,001
<b>Dyspnoe</b>					
Gesamt	183/441 (41,5)	19,23 [17,29;21,40]	86/223 (38,6)	19,56 [15,45;20,15]	0,94 [0,72;1,21], 0,611
Prä-/Perimenop,	27/71 (38)	26,30 [18,25;26,66]	18/42 (42,9)	17,33 [10,19;NE]	0,59 [0,32;1,10], 0,092
Postmenopausal	156/370 (42,2)	17,98 [15,35;20,32]	67/180 (37,2)	19,56 [15,68;21,67]	1,04 [0,78;1,39], 0,763
<b>Fatigue</b>					
Gesamt	214/441 (48,5)	17,42 [14,10;19,82]	130/223 (58,3)	11,18 [8,45;15,02]	0,75 [0,60;0,94], 0,011
Prä-/Perimenop,	32/71 (45,1)	20,61 [14,73;NE]	21/42 (50)	15,16 [5,85;25,38]	0,68 [0,39;1,20], 0,176
Postmenopausal	182/370 (49,2)	16,11 [12,49;19,40]	108/180 (60)	11,15 [8,35;14,50]	0,78 [0,61;0,99], 0,040
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
Gesamt	139/441 (31,5)	22,88 [21,63;27,29]	84/223 (37,7)	19,40 [16,67;20,32]	0,68 [0,52;0,89], 0,005
Prä-/Perimenop,	19/71 (26,8)	26,66 [NE;NE]	14/42 (33,3)	17,36 [13,91;NE]	0,61 [0,30;1,24], 0,167
Postmenopausal	120/370 (32,4)	22,72 [19,53;24,03]	69/180 (38,3)	19,56 [16,60;20,32]	0,71 [0,53;0,96], 0,024
<i>viszerale Metastasen<sup>1</sup></i>	67/202 (33,2)	21,63 [18,64;27,29]	51/110 (46,4)	15,02 [12,59;19,69]	0,54 [0,37;0,77], 0,001
<i>nur Knochen- metastasen<sup>1</sup></i>	28/104 (26,9)	23,05 [19,40;25,78]	10/42 (23,8)	23,84 [20,32;NE]	0,99 [0,48;2,04], 0,843
<i>andere<sup>1</sup></i>	25/64 (39,1)	18,64 [13,71;NE]	8/28 (28,6)	19,89 [16,67;26,76]	1,62 [0,73;3,60], 0,226
<b>Verstopfung</b>					
Gesamt	149/441 (33,8)	22,72 [20,02;23,61]	84/223 (37,7)	19,40 [16,80;21,67]	0,70 [0,54;0,92], 0,009
Prä- /Perimenopausal	17/71 (23,9)	26,66 [23,08;26,66]	14/42 (33,3)	19,23 [15,16;NE]	0,43 [0,20;0,91], 0,023

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Postmenopausal	132/370 (35,7)	20,55 [18,64;22,95]	69/180 (38,3)	19,56 [16,67;21,67]	0,76 [0,57;1,02], 0,064
<i>viszerale Metastasen<sup>1</sup></i>	72/202 (35,6)	20,55 [17,88;22,95]	49/110 (44,5)	15,02 [12,66;19,69]	0,55 [0,38;0,79], 0,001
<i>nur Knochen- metastasen<sup>1</sup></i>	35/104 (33,7)	23,05 [19,23;25,78]	14/42 (33,3)	20,32 [16,67;23,84]	0,92 [0,50;1,72], 0,699
<i>andere<sup>1</sup></i>	25/64 (39,1)	18,64 [16,50;23,11]	6/28 (21,4)	26,76 [16,70;26,76]	2,23 [0,91;5,47], 0,064
<b>Schlaflosigkeit</b>					
Gesamt	164/441 (37,2)	20,02 [18,64;23,08]	98/223 (43,9)	18,08 [16,64;19,89]	0,70 [0,55;0,91], 0,006
Prä- /Perimenopausal	30/71 (42,3)	23,28 [16,64;26,66]	20/42 (47,6)	17,36 [10,16;NE]	0,63 [0,35;1,14], 0,121
Postmenopausal	134/370 (36,2)	19,53 [18,15;22,72]	77/180 (42,8)	19,46 [16,67;19,92]	0,74 [0,56;0,98], 0,034
<i>viszerale Metastasen<sup>1</sup></i>	71/202 (35,1)	20,02 [16,90;25,55]	52/110 (47,3)	16,77 [12,66;20,02]	0,60 [0,42;0,86], 0,006
<i>nur Knochen- metastasen<sup>1</sup></i>	38/104 (36,5)	19,53 [16,60;25,78]	19/42 (45,2)	19,86 [15,45;22,32]	0,69 [0,40;1,20], 0,199
<i>andere<sup>1</sup></i>	25/64 (39,1)	18,64 [15,95;24,79]	6/28 (21,4)	26,76 [17,65;26,76]	2,14 [0,87;5,23], 0,054
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
Gesamt	182/441 (41,3)	21,27 [17,72;23,90]	99/223 (44,4)	17,36 [16,60;19,69]	0,82 [0,64;1,06], 0,125
Prä- /Perimenopausal	24/71 (33,8)	26,66 [18,25;26,66]	10/42 (23,8)	NE [17,36;NE]	1,19 [0,56;2,53], 0,649
Postmenopausal	158/370 (42,7)	19,13 [16,64;22,29]	88/180 (48,9)	16,67 [15,02;19,56]	0,80 [0,62;1,04], 0,098
<b>Schmerz</b>					
Gesamt	175/441 (39,7)	20,55 [18,64;22,88]	114/223 (51,1)	14,01 [11,47;16,80]	0,60 [0,47;0,76], <0,001
Prä- /Perimenopausal	28/71 (39,4)	25,84 [20,38;26,66]	18/42 (42,9)	15,16 [10,13;NE]	0,64 [0,34;1,20], 0,162
Postmenopausal	147/370 (39,7)	20,25 [17,72;22,72]	95/180 (52,8)	13,97 [11,18;16,80]	0,61 [0,47;0,79], <0,001
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Bei den Symptomskalen des QLQ-C30 Appetitlosigkeit, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit und Schmerz zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Nur in der Skala Diarrhö wurde ein Unterschied zugunsten von Placebo+Fulvestrant beobachtet. In der Skala Dyspnoe war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Nur für die Skalen Appetitlosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit und Verstopfung lag eine Heterogenität für die Art der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen vor (p-Werte siehe Tabelle 4-57). Für prä-/perimenopausale Patientinnen gab es keine Interaktionen mit diesem Faktor.

Die Skala Appetitlosigkeit zeigte einen Vorteil in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47;0,94], p=0,025).

In der Skala Diarrhö zeigten sich Nachteile in allen betrachteten Populationen: Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 2,02 [1,56;2,60], p<0,001), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 2,51 [1,37;4,61], p=0,003) und, bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,96 [1,47;2,60], p<0,001).

Bezüglich der Skala Fatigue zeigten sich Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94], p=0,011) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61;0,99], p=0,040).

Bei den Skalen finanzielle Schwierigkeiten bzw. Schlaflosigkeit zeigten sich jeweils Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,68 [0,52;0,89], p=0,005 bzw. 0,70 [0,55;0,91], p=0,006), in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,53;0,96], p=0,024 bzw. 0,74 [0,56;0,98], p=0,034) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37;0,77], p=0,001 bzw. 0,60 [0,42;0,86], p=0,006).

Hinsichtlich der Skala Verstopfung zeigten sich Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54;0,92], p=0,009), in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,91], p=0,023) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38;0,79], p=0,001).

Die Skala Schmerz zeigte Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47;0,76], p<0,001) und bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47;0,79], p<0,001).

### **EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für jede der Skalen wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende

Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder der Tod aus jeglicher Ursache stattfand (siehe Operationalisierung Tabelle 4-30).

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
<b>Symptome im Armbereich</b>					
Gesamt	186/441 (42,2)	19,40 [17,39;20,55]	111/223 (49,8)	15,45 [11,57;17,65]	0,65 [0,51;0,83], <0,001
Prä- /Perimenopausal	27/71 (38)	23,61 [17,79;26,66]	19/42 (45,2)	17,46 [9,44;25,38]	0,57 [0,31;1,04], 0,061
Postmenopausal	159/370 (43)	18,25 [16,90;19,76]	91/180 (50,6)	15,45 [11,34;17,65]	0,68 [0,53;0,88], 0,004
<b>Symptome im Brustbereich</b>					
Gesamt	128/441 (29)	24,03 [22,29;26,66]	73/223 (32,7)	20,15 [18,44;22,39]	0,69 [0,52;0,92], 0,012
Prä- /Perimenopausal	22/71 (31)	26,30 [23,08;26,66]	13/42 (31)	22,16 [13,45;NE]	0,64 [0,31;1,33], 0,229
Postmenopausal	106/370 (28,6)	22,88 [20,55;NE]	59/180 (32,8)	20,02 [18,44;22,39]	0,72 [0,53; 0,999], 0,048
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>					
Gesamt	207/441 (46,9)	17,88 [16,64;20,55]	102/223 (45,7)	16,67 [13,25;19,89]	0,93 [0,73;1,18], 0,521
Prä- /Perimenopausal	29/71 (40,8)	22,62 [20,38;26,66]	21/42 (50)	13,84 [9,04;NE]	0,55 [0,31;0,99], 0,044
Postmenopausal	178/370 (48,1)	17,06 [14,63;19,23]	80/180 (44,4)	16,67 [13,81;20,02]	1,04 [0,80;1,36], 0,754
<b>Belastung durch Haarausfall</b>					
Gesamt	106/441 (24)	14,01 [11,57;16,08]	54/223 (24,2)	12,89 [11,47;16,60]	1,00 [0,72;1,39], 0,992
Prä- /Perimenopausal	13/71 (18,3)	14,60 [7,69;26,66]	9/42 (21,4)	11,47 [4,44;17,36]	0,51 [0,20;1,26], 0,136

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Postmenopausal	93/370 (25,1)	13,91 [11,34;16,08]	44/180 (24,4)	13,08 [12,26;17,65]	1,17 [0,82;1,68], 0,396
<i>viszerale<sup>1</sup> Metastasen</i>	52/202 (25,7)	13,91 [9,90;15,35]	38/110 (34,5)	12,59 [10,95;15,02]	0,89 [0,58;1,36], 0,564
<i>nur Knochen- metastasen<sup>1</sup></i>	21/104 (20,2)	15,75 [5,62;19,23]	2/42 (4,8)	NE [5,72;NE]	3,31 [0,77;14,17], 0,104
<i>andere<sup>1</sup></i>	20/64 (31,3)	13,71 [7,43;17,98]	4/28 (14,3)	22,21 [8,68;26,76]	2,97 [1,00;8,89], 0,054

Datenschnitt: 14.02.2017  
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigten sich Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,65 [0,51;0,83],  $p < 0,001$  bzw. 0,69 [0,52;0,92],  $p = 0,012$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53;0,88],  $p = 0,004$  bzw. 0,72 [0,53;0,999],  $p = 0,048$ ).

Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte einen Vorteil in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,31;0,99],  $p = 0,044$ ).

In der Skala Belastung durch Haarausfall war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Eine signifikante Heterogenität für die Art der Erkrankung lag nur für postmenopausale Patientinnen für die Skala Belastung durch Haarausfall vor (p-Werte siehe Tabelle 4-57). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen fand sich keine signifikante Interaktion mit diesem Faktor.

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

Die Schmerzen wurden anhand der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ beurteilt. Auf diese Skala wird in klinischen Studien bei der Analyse des mBPI-sf häufig der Fokus gelegt [92,95]. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier entweder ein Anstieg des Scores um  $\geq 2$  Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung (gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [96]) oder der Tod jeglicher Ursache definiert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Symptomskala des mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden					
Gesamt	201/441 (45,6)	13,74 [8,22;16,50]	99/223 (44,4)	9,44 [6,48;16,77]	0,90 [0,71;1,15], 0,419
Prä- /Perimenopausal	33/71 (46,5)	15,95 [5,95;NE]	16/42 (38,1)	11,41 [7,43;NE]	1,05 [0,57;1,92], 0,890
Postmenopausal	168/370 (45,4)	13,74 [7,69;16,41]	82/180 (45,6)	9,34 [5,95;16,77]	0,89 [0,68;1,16], 0,373
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: 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 Gesamtpopulation war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf unter Abemaciclib+Fulvestrant mit 13,74 Monate etwas länger als unter Placebo+Fulvestrant (9,44 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,90 [0,71;1,15], p=0,419). Auch für prä-/perimenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,57;1,92], 0,890) sowie für postmenopausale Patientinnen gesamt (HR [95%-KI]: 0,89 [0,68;1,16], 0,373) lagen keine statistischen Unterschiede vor. Es lag keine Heterogenität für die Art der Erkrankung vor (p=0,184 für prä-/perimenopausale und p=0,242 für postmenopausale Patientinnen).

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

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

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

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

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 stehen als Instrument zur Erhebung der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [76,78-79]. Diese sind in der Onkologie und im speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [80,84-88]. 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 [3]. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, jeweils Symptomskalen mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Resultate der folgenden Messinstrumente betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul> <p>Statistische Modelle:</p> <p>Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für ECOG-PS wurde die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ECOG-PS <math>\geq 2</math>.</li> <li>• Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet. Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald eines der Ereignisse stattfand: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anstieg um mindestens 7 Punkte (zusätzliche Analyse mit 10 Punkten) gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus</li> <li>○ Tod aus jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Bei Tod nach einer (noch andauernden) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des erstmaligen Anstiegs um mindestens 7 Punkte (bzw. 10 Punkte) gegenüber Baseline gewertet. Bei Tod ohne eine (noch andauernde) Sequenz dauerhafter Verschlechterung wurde das Datum des Todes gewertet.</p> <p>Falls die Patientin zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Verschlechterung hatte, wurde die Zeit zum Datum der letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Das Ereignis Verschlechterung konnte während der Behandlungsphase oder des Kurzzeit-Follow-ups (30 Tage) gewertet werden. Während der Follow-up-Phase war jedoch keine Wertung einer Verbesserung mehr möglich, da potenzielles Confounding durch Verbesserung der Scores aufgrund von Nachfolgetherapien oder Auflösung von unerwünschten Ereignissen bestand.</p> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.  Population: Die Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population.
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Rücklaufquote für die EQ-5D VAS (Tabelle 4-38) lag bei über 85% mit Ausnahme der Follow-up-Visite, wo sie bei 80% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und bei 83% im Placebo+Fulvestrant-Arm lag.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS

Visite	Abemaciclib+Fulvestrant n/N (%)	Placebo+Fulvestrant n/N (%)
Baseline	430/441 (97,5)	219/223 (98,2)
Zyklus 2	394/411 (95,9)	206/216 (95,4)
Zyklus 3	369/381 (96,9)	189/196 (96,4)
Zyklus 5	321/334 (96,1)	156/159 (98,1)
Zyklus 7	291/307 (94,8)	131/134 (97,8)
Zyklus 9	267/282 (94,7)	111/114 (97,4)
Zyklus 11	252/262 (96,2)	98/101 (97,0)
Zyklus 13	233/242 (96,3)	89/90 (98,9)
Zyklus 16	194/210 (92,4)	70/74 (94,6)
Zyklus 19	141/148 (95,3)	53/53 (100,0)
Zyklus 22	89/91 (97,8)	24/28 (85,7)
Zyklus 25	51/52 (98,1)	13/13 (100,0)
Zyklus 28	24/25 (96,0)	3/3 (100,0)
Follow-up	185/232 (79,7)	129/156 (82,7)
Referenzen: [6-8]		
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl an Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; n: Anzahl an Patientinnen mit Daten; VAS: Visuelle Analogskala		

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf <math>\geq 2</math></b>					
Gesamt	45/441 (10,2)	NE [NE;NE]	29/223 (13,0)	NE [NE;NE]	0,72 [0,45;1,15], 0,171
Prä- /Perimenopausal	1/71 (1,4)	NE [NE;NE]	5/42 (11,9)	NE [NE;NE]	0,18 [0,01;1,00], 0,018
Postmenopausal	44/370 (11,9)	NE [NE;NE]	24/180 (13,3)	NE [NE;NE]	0,82 [0,50;1,36], 0,442
<b>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte)</b>					
Gesamt	190/441 (43,1)	18,25 [16,73;22,16]	114/223 (51,1)	15,02 [12,79;19,40]	0,75 [0,59;0,94], 0,014
Prä- /Perimenopausal	20/71 (28,2)	26,30 [26,30;26,66]	18/42 (42,9)	17,36 [12,26;25,38]	0,46 [0,23;0,89], 0,018
Postmenopausal	170/370 (45,9)	16,77 [14,60;19,23]	95/180 (52,8)	14,76 [12,59;19,40]	0,81 [0,63;1,04], 0,100
<b>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte)</b>					
Gesamt	188/441 (42,6)	18,64 [16,77;22,16]	112/223 (50,2)	15,16 [12,79;19,56]	0,75 [0,60;0,95], 0,017
Prä- /Perimenopausal	20/71 (28,2)	26,30 [26,30;26,66]	17/42 (40,5)	17,36 [12,26;25,38]	0,49 [0,25;0,96], 0,034
Postmenopausal	168/370 (45,4)	16,90 [14,76;19,23]	94/180 (52,2)	14,76 [12,59;19,56]	0,81 [0,63;1,04], 0,096
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten					
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala					

## ECOG-PS

Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  trat in beiden Behandlungsarmen nur bei einem geringen Patientenanteil auf (Abemaciclib+Fulvestrant 10% vs. Placebo+Fulvestrant 13%). In der Gesamtpopulation gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,72 [0,45;1,15], p=0,171). Auch in den Populationen prä-/perimenopausaler (HR [95%-KI]: 0,18 [0,01;1,00], p=0,018) und postmenopausaler Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50;1,36], p=0,442) war dies der Fall. Es lag keine

Heterogenität für die Art der Erkrankung vor ( $p=0,139$  für prä-/perimenopausale und  $p=0,130$  für postmenopausale Patientinnen).

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

Bei der VAS des EQ-5D zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Neben der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,94],  $p=0,014$ ) ließen sich die Vorteile auch in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,89],  $p=0,018$ ) beobachten. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es lag keine Heterogenität für die Art der Erkrankung vor ( $p=0,192$  für prä-/perimenopausale und  $p=0,155$  für postmenopausale Patientinnen, siehe Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57).

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

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

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

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

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

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

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [97].

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 [84,86,103-104].

Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  und der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte werden für den Endpunkt

Gesundheitszustand als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

#### 4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertungen erfolgten auf der Safety-Population.
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

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

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde daher als niedrig eingestuft.

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

Mittels der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 wurde in der Studie MONARCH-2 neben der Symptomatik (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden für den EORTC-Fragebogen QLQ-C30 der globale

Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen herangezogen, für den EORTC-Fragebogen QLQ-BR23 wurden ebenfalls die entsprechenden Funktionsskalen herangezogen.

Eine Übersicht aller Ergebnisse getrennt nach Fragebogen kann nachfolgend Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 entnommen werden. Den Tabellen folgt jeweils eine detaillierte Beschreibung statistisch signifikanter Ergebnisse.

### EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>					
Gesamt	207/441 (46,9)	17,98 [16,18;19,40]	109/223 (48,9)	16,67 [12,89;19,40]	0,84 [0,66;1,06], 0,130
Prä- /Perimenopausal	24/71 (33,8)	25,84 [18,25;26,66]	17/42 (40,5)	17,36 [10,59;NE]	0,63 [0,33;1,20], 0,154
Postmenopausal	183/370 (49,5)	16,67 [14,33;18,94]	91/180 (50,6)	16,60 [12,69;18,67]	0,90 [0,70;1,16], 0,410
<b>Kognitive Funktion</b>					
Gesamt	197/441 (44,7)	17,42 [16,60;18,64]	120/223 (53,8)	13,97 [12,43;16,67]	0,72 [0,57;0,90], 0,004
Prä- /Perimenopausal	32/71 (45,1)	18,25 [14,60;NE]	24/42 (57,1)	15,16 [6,51;19,23]	0,68 [0,40;1,16], 0,149
Postmenopausal	165/370 (44,6)	17,42 [15,35;18,64]	95/180 (52,8)	13,97 [12,43;16,67]	0,75 [0,58;0,96], 0,023
<i>viszerale Metastasen<sup>1</sup></i>	80/202 (39,6)	17,42 [15,45;20,55]	66/110 (60)	12,66 [9,86;16,60]	0,52 [0,38;0,72], <0,001
<i>nur Knochen- metastasen<sup>1</sup></i>	54/104 (51,9)	17,56 [13,84;19,76]	20/42 (47,6)	15,45 [11,11;NE]	1,06 [0,63;1,77], 0,829
<i>andere<sup>1</sup></i>	31/64 (48,4)	16,67 [9,24;18,64]	9/28 (32,1)	18,05 [11,28;NE]	1,73 [0,82;3,64], 0,158

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
<b>Emotionale Funktion</b>					
Gesamt	166/441 (37,6)	19,63 [18,64;23,05]	90/223 (40,4)	19,40 [16,67;20,02]	0,76 [0,59;0,99], 0,039
Prä- /Perimenopausal	19/71 (26,8)	26,30 [26,30;26,66]	18/42 (42,9)	17,36 [10,59;25,38]	0,35 [0,18;0,71], 0,002
Postmenopausal	147/370 (39,7)	18,77 [17,42;20,02]	71/180 (39,4)	19,40 [15,45;20,15]	0,89 [0,67;1,18], 0,426
<b>Körperliche Funktion</b>					
Gesamt	164/441 (37,2)	21,63 [19,40;23,61]	100/223 (44,8)	16,67 [14,50;19,56]	0,66 [0,52;0,85], 0,001
Prä- /Perimenopausal	19/71 (26,8)	26,66 [23,08;26,66]	22/42 (52,4)	15,16 [11,47;17,36]	0,32 [0,17;0,61], <0,001
Postmenopausal	145/370 (39,2)	19,53 [17,88;22,62]	77/180 (42,8)	16,70 [15,02;19,69]	0,77 [0,58;1,01], 0,061
<b>Rollenfunktion</b>					
Gesamt	202/441 (45,8)	18,25 [16,60;21,01]	118/223 (52,9)	14,27 [11,47;16,80]	0,71 [0,57;0,90], 0,004
Prä- /Perimenopausal	31/71 (43,7)	22,06 [18,25;26,30]	23/42 (54,8)	16,80 [9,04;17,46]	0,53 [0,30;0,93], 0,024
Postmenopausal	171/370 (46,2)	17,06 [15,35;19,63]	94/180 (52,2)	13,87 [11,15;16,80]	0,76 [0,59;0,98], 0,036
<b>Soziale Funktion</b>					
Gesamt	200/441 (45,4)	18,25 [17,42;20,09]	104/223 (46,6)	16,67 [13,25;19,56]	0,82 [0,65;1,05], 0,111
Prä- /Perimenopausal	29/71 (40,8)	21,80 [17,85;NE]	17/42 (40,5)	17,36 [11,51;25,38]	0,73 [0,39;1,35], 0,312
Postmenopausal	171/370 (46,2)	17,92 [16,77;19,66]	86/180 (47,8)	16,64 [12,69;19,56]	0,85 [0,66;1,10], 0,227
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

In Bezug auf die Art der Erkrankung lag eine Heterogenität nur für die Skala kognitive Funktion für die postmenopausalen Patientinnen vor (p-Werte siehe Tabelle 4-57). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen fanden sich keine signifikanten Interaktionen mit diesem Faktor.

Bei den Funktionsskalen des QLQ-C30 kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. In der Skala globaler Gesundheitsstatus war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Skala kognitive Funktion zeigten sich Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,90],  $p=0,004$ ), in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,96],  $p=0,023$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,38;0,72],  $p<0,001$ ).

Bei den Skalen emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99],  $p=0,039$  bzw. 0,66 [0,52;0,85],  $p=0,001$ ), und in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,35 [0,18;0,71],  $p=0,002$  bzw. 0,32 [0,17;0,61],  $p<0,001$ ).

Bezüglich der Skala Rollenfunktion zeigten sich Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,71 [0,57;0,90],  $p=0,004$ ), in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,30;0,93],  $p=0,024$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,98],  $p=0,036$ ).

### EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Körperbild					
Gesamt	174/441 (39,5)	20,32 [18,25;22,72]	88/223 (39,5)	17,65 [16,60;21,67]	0,88 [0,68;1,13], 0,309
Prä- /Perimenopausal	22/71 (31)	25,84 [20,38;NE]	17/42 (40,5)	17,36 [14,27;NE]	0,60 [0,31;1,14], 0,113
Postmenopausal	152/370 (41,1)	19,40 [17,42;21,63]	70/180 (38,9)	19,40 [16,50;22,39]	0,96 [0,73;1,28], 0,808
viszerale Metastasen <sup>1</sup>	87/202 (43,1)	18,64 [14,93;21,63]	50/110 (45,5)	15,02 [12,59;20,15]	0,78 [0,55;1,10], 0,170

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
<i>nur Knochenmetastasen<sup>1</sup></i>	34/104 (32,7)	22,72 [18,25;25,78]	14/42 (33,3)	23,84 [16,60;NE]	0,99 [0,53;1,85], 0,957
<i>andere<sup>1</sup></i>	31/64 (48,4)	16,87 [10,22;19,53]	6/28 (21,4)	22,39 [15,25;NE]	2,61 [1,09;6,25], 0,027
<b>Zukunftsperspektive</b>					
Gesamt	143/441 (32,4)	22,92 [19,76;NE]	70/223 (31,4)	20,02 [17,65;22,68]	0,91 [0,68;1,21], 0,524
Prä-/Perimenopausal	19/71 (26,8)	NE [NE;NE]	12/42 (28,6)	19,23 [17,10;NE]	0,80 [0,39;1,67], 0,551
Postmenopausal	124/370 (33,5)	21,27 [18,64;24,03]	57/180 (31,7)	20,02 [19,40;22,68]	0,96 [0,70;1,32], 0,813
<i>viszerale Metastasen<sup>1</sup></i>	64/202 (31,7)	22,92 [17,88;NE]	42/110 (38,2)	19,69 [13,08;21,80]	0,70 [0,47;1,03], 0,074
<i>nur Knochenmetastasen<sup>1</sup></i>	38/104 (36,5)	19,40 [17,39;24,03]	11/42 (26,2)	22,68 [17,56;22,68]	1,41 [0,72;2,76], 0,388
<i>andere<sup>1</sup></i>	22/64 (34,4)	19,53 [15,95;NE]	4/28 (14,3)	NE [13,25;NE]	2,48 [0,85;7,18], 0,088
<b>Freude an Sex</b>					
Gesamt	106/441 (24)	14,76 [13,25;16,73]	55/223 (24,7)	12,59 [9,63;15,02]	0,82 [0,59;1,13], 0,229
Prä-/Perimenopausal	16/71 (22,5)	19,92 [9,86;26,66]	9/42 (21,4)	11,47 [2,96;19,23]	0,50 [0,22;1,19], 0,111
Postmenopausal	90/370 (24,3)	13,91 [12,89;16,11]	45/180 (25)	12,66 [9,63;14,50]	0,93 [0,65;1,34], 0,708
<b>Sexuelle Aktivität</b>					
Gesamt	146/441 (33,1)	21,27 [19,53;25,25]	75/223 (33,6)	19,69 [17,46;24,13]	0,83 [0,63;1,10], 0,196
Prä-/Perimenopausal	28/71 (39,4)	22,68 [16,90;26,66]	14/42 (33,3)	19,23 [13,45;NE]	0,91 [0,47;1,76], 0,777

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Postmenopausal	118/370 (31,9)	20,32 [19,23;24,03]	60/180 (33,3)	20,02 [17,33;24,13]	0,84 [0,61;1,14], 0,257
viszerale Metastasen <sup>1</sup>	65/202 (32,2)	20,32 [17,88;NE]	48/110 (43,6)	16,67 [12,59;20,02]	0,57 [0,39;0,82], 0,003
nur Knochen- metastasen <sup>1</sup>	30/104 (28,8)	23,05 [19,23;NE]	6/42 (14,3)	NE [NE;NE]	1,88 [0,78;4,51], 0,170
andere <sup>1</sup>	23/64 (35,9)	18,64 [13,71;NE]	6/28 (21,4)	26,76 [13,87;26,76]	2,05 [0,83;5,05], 0,094

Datenschnitt: 14.02.2017  
1: Postmenopausale Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten  
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In Bezug auf die Art der Erkrankung lag eine Heterogenität für die Skalen Zukunftsperspektive, Körperbild und sexuelle Aktivität für die postmenopausalen Patientinnen vor (p-Werte siehe Tabelle 4-57).

In der Funktionsskala sexuelle Aktivität des QLQ-BR23 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen HR [95%-KI]: 0,57 [0,39;0,82], p=0,003). Ein Nachteil von Abemaciclib+Fulvestrant zeigte sich lediglich in der Skala Körperbild und auch nur in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen (HR [95%-KI]: 2,61 [1,09;6,25], p=0,027).

In den anderen Skalen des QLQ-BR23 (Zukunftsperspektive, Freude an Sex) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

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

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

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:**

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

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen der anerkannten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 herangezogen [76,78-79]. Diese sind in der Onkologie und im speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [80,84-88]. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MONARCH-2	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.1, klassifiziert in PT, SOC und LLT) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, und unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p>Statistisches Modell: Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis</li> <li>• Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</li> <li>• Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch</li> <li>○ Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente</li> </ul> </li> </ul> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95% -KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet.</p> <p>Deskriptiv wurden zusätzlich dargestellt: Inzidenzraten für SOC und/oder PT<sup>a</sup> für die am häufigsten auftretenden unerwünschten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ereignisse der Kategorien unerwünschte Ereignisse (<math>\geq 30\%</math> Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (<math>\geq 2\%</math> Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (<math>\geq 5\%</math> Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation) sowie kompletter Behandlungsabbruch und Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (je <math>\geq 1\%</math> Auftreten in einem der beiden Behandlungsarme in der Gesamtpopulation).</p> <p>Population: Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (hier auch Randomized-and-Treated-Population genannt).</p>
<p>a: Zu berücksichtigen ist, dass die PT stellenweise zu sogenannten konsolidierten PT zusammengefasst wurden [6-8]. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lower Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>	

Bei den unter der Operationalisierung (siehe Tabelle 4-44) beschriebenen SOC und PT handelt es sich um in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der FI von Abemaciclib [1] gesondert aufgeführte unerwünschte Ereignisse Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö, erhöhter ALT- und AST-Wert, venöse Thromboembolie sowie erhöhter Kreatinin-Wert. Diese sind Ereignisse, die unter der Therapie mit Abemaciclib bzw. CDK4/6-Inhibitoren im Allgemeinen zu erwarten sind: Charakteristische Hauptnebenwirkungen von CDK4/6-Inhibitoren sind Neutropenien und gastrointestinale Toxizitäten (wie z. B. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) [127]; zudem treten häufig Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf [1,128-129]. Die Nebenwirkungen, die unter einer Therapie mit Wirkstoffen der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren auftreten sind allerdings weniger schwer als solche, die z. B. unter einer Chemotherapie auftreten und im Gegensatz zu diesen in den meisten Fällen reversibel [127].

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

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern (Abemaciclib+Fulvestrant-Arm: Abemaciclib: 51,86 Wochen, Fulvestrant: 60,14 Wochen, Placebo+Fulvestrant-Arm: Placebo: 34,14 Wochen, Fulvestrant: 36,00 Wochen) wurden alle Ereigniszeitanalysen dieses Endpunkts mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dazugehörigem 95%-KI dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde demnach als niedrig bewertet.

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

### Unerwünschte Ereignisse

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

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>2</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>3</sup>	
Gesamt	435/441 (98,6)	0,10 [0,10;0,13]	199/223 (89,2)	0,62 [0,49;0,95]	2,74 [2,29;3,27], <0,001
Prä- /Perimenopausal	70/71 (98,6)	0,13 [0,10;0,13]	40/42 (95,2)	0,49 [0,20;0,95]	2,99 [1,90;4,70], <0,001
viszerale Metastasen <sup>1</sup>	42/42 (100,0)	0,10 [0,07;0,13]	16/17 (94,1)	0,92 [0,13;3,25]	4,64 [2,43; 8,88], <0,001
nur Knochen- metastasen <sup>1</sup>	19/19 (100,0)	0,13 [0,03; 0,33]	14/15 (93,3)	0,36 [0,07;0,99]	2,96 [1,41; 6,22], 0,006
andere <sup>1</sup>	9/10 (90,0)	0,13 [0,03; 0,16]	10/10 (100,0)	0,10 [0,03;0,49]	1,12 [0,45; 2,80], 0,891
Postmenopausal	365/370 (98,6)	0,10 [0,10;0,13]	158/180 (87,8)	0,72 [0,49;0,95]	2,77 [2,27;3,37], <0,001
Datenschnitt: 14.02.2017					
1: Subgruppen nach Art der Erkrankung; 2: Aus Log-rank-Test; 3: In Monaten					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für die Gesamtpopulation gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,74 [2,29;3,27],  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in den Subpopulationen (prä-/perimenopausal: HR [95%-KI]: 2,99 [1,90;4,70],  $p < 0,001$ ; postmenopausal: HR [95%-KI]: 2,77 [2,27;3,37],  $p < 0,001$ ). Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen ergab sich zudem eine signifikante Interaktion mit der Art der Erkrankung ( $p = 0,040$ ). Die Gruppe mit viszeralen Metastasen (HR [95%-KI]: 4,64 [8,88;2,43],  $p < 0,001$ ) und die mit nur Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 2,96 [6,22;1,41],  $p = 0,006$ ) zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (98,6% Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu 89,2% Placebo+Fulvestrant-Arm).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Grad) auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 30\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Alle PT	Gesamt	278/441 (63,0)	106/223 (47,5)
		Prä-/Perimenopausal	38/71 (53,5)	21/42 (50,0)
		Postmenopausal	240/370 (64,9)	84/180 (46,7)
	Fatigue	Gesamt	176/441 (39,9)	60/223 (26,9)
		Prä-/Perimenopausal	9/71 (12,7)	10/42 (23,8)
		Postmenopausal	167/370 (45,1)	49/180 (27,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT	Gesamt	154/441 (34,9)	62/223 (27,8)
		Prä-/Perimenopausal	16/71 (22,5)	9/42 (21,4)
		Postmenopausal	138/370 (37,3)	53/180 (29,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alle PT	Gesamt	205/441 (46,5)	45/223 (20,2)
		Prä-/Perimenopausal	40/71 (56,3)	8/42 (19,0)
		Postmenopausal	165/370 (44,6)	37/180 (20,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Alle PT	Gesamt	257/441 (58,3)	20/223 (9,0)
		Prä-/Perimenopausal	49/71 (69,0)	3/42 (7,1)
		Postmenopausal	208/370 (56,2)	17/180 (9,4)
	Neutropenie	Gesamt	203/441 (46,0)	9/223 (4,0)
		Prä-/Perimenopausal	42/71 (59,2)	3/42 (7,1)
		Postmenopausal	161/370 (43,5)	6/180 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Gesamt	410/441 (93,0)	138/223 (61,9)
		Prä-/Perimenopausal	67/71 (94,4)	26/42 (61,9)
		Postmenopausal	343/370 (92,7)	111/180 (61,7)
	Abdominalschmerz	Gesamt	156/441 (35,4)	35/223 (15,7)
		Prä-/Perimenopausal	25/71 (35,2)	5/42 (11,9)
		Postmenopausal	131/370 (35,4)	30/180 (16,7)
	Diarrhö	Gesamt	381/441 (86,4)	55/223 (24,7)
		Prä-/Perimenopausal	62/71 (87,3)	10/42 (23,8)
		Postmenopausal	319/370 (86,2)	44/180 (24,4)
	Übelkeit	Gesamt	199/441 (45,1)	51/223 (22,9)
		Prä-/Perimenopausal	20/71 (28,2)	10/42 (23,8)
		Postmenopausal	179/370 (48,4)	41/180 (22,8)

<b>SOC</b>	<b>PT</b>	<b>Population</b>	<b>Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)</b>	<b>Placebo+ Fulvestrant n/N (%)</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Alle PT	Gesamt	202/441 (45,8)	68/223 (30,5)
		Prä-/Perimenopausal	35/71 (49,3)	17/42 (40,5)
		Postmenopausal	167/370 (45,1)	51/180 (28,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Gesamt	188/441 (42,6)	55/223 (24,7)
		Prä-/Perimenopausal	31/71 (43,7)	11/42 (26,2)
		Postmenopausal	157/370 (42,4)	44/180 (24,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Alle PT	Gesamt	181/441 (41,0)	88/223 (39,5)
		Prä-/Perimenopausal	28/71 (39,4)	20/42 (47,6)
		Postmenopausal	153/370 (41,4)	68/180 (37,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Alle PT	Gesamt	169/441 (38,3)	48/223 (21,5)
		Prä-/Perimenopausal	14/71 (19,7)	6/42 (14,3)
		Postmenopausal	155/370 (41,9)	42/180 (23,3)
Untersuchungen	Alle PT	Gesamt	154/441 (34,9)	30/223 (13,5)
		Prä-/Perimenopausal	22/71 (31,0)	6/42 (14,3)
		Postmenopausal	132/370 (35,7)	24/180 (13,3)
Datenschnitt: 14.02.2017				
Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

In der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse wiesen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 58,3% der Patientinnen der Gesamtpopulation die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf und 9,0% unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant. Innerhalb dieser SOC trat der PT Neutropenie bei 46,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 4,0% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant auf. Unter den prä-/perimenopausalen Patientinnen trat bei 59,2% unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 7,1% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant eine Neutropenie auf. Bei postmenopausalen Frauen gesamt trat unter Abemaciclib+Fulvestrant eine Neutropenie bei 43,5% der Patientinnen auf, bei 3,3% unter Therapie mit Placebo+Fulvestrant.

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 42,6% der Patientinnen der Gesamtpopulation vor, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 24,7% der Patientinnen der Gesamtpopulation. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Lungeninfektion“ in der Gesamtpopulation in mindestens einem der Behandlungsarme nicht häufiger als bei 30% der Patientinnen auf: eine Lungeninfektion trat in der Gesamtpopulation bei 4,3% der Patientinnen unter der

Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 0,9% der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Fulvestrant auf [130].

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 93,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation vor, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 61,9% der Patientinnen der Gesamtpopulation. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Diarrhö“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 86,4% der Patientinnen der Gesamtpopulation auf und unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 24,7%. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen trat eine Neutropenie bei 87,3% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant auf, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 23,8% der Patientinnen. Bei postmenopausalen Frauen gesamt trat eine Neutropenie unter Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 86,2% der Patientinnen auf, bei Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 24,4% der Patientinnen.

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch die venöse Thromboembolie traten in der Gesamtpopulation in weniger als bei 30% der Patientinnen auf: Eine venöse Thromboembolie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 3,9% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,9% der Patientinnen [6].

Auch die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase“ sowie „Kreatinin im Blut erhöht“ traten in mindestens einem der Behandlungsarme in der Gesamtpopulation nicht häufiger als bei 30% der Patientinnen auf: Zwar wiesen 34,9% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant die SOC „Untersuchungen“ auf, jedoch konnte nur bei 13,4% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant der PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, bei 12,2% der Patientinnen der PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und bei 11,8% der Patientinnen der PT „Kreatinin im Blut erhöht“ beobachtet werden. Unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant waren es 5,4% (PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“) bzw. 6,7% (PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“) bzw. 0,4% (PT „Kreatinin im Blut erhöht“) [130].

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	99/441 (22,4)	NE [NE;NE]	24/223 (10,8)	NE [NE;NE]	2,01 [1,29;3,15], 0,002
Prä- /Perimenopausal	8/71 (11,3)	NE [NE;NE]	2/42 (4,8)	NE [NE;NE]	2,19 [0,46;10,41], 0,313
Postmenopausal	91/370 (24,6)	NE [NE;NE]	22/180 (12,2)	NE [NE;NE]	1,97 [1,24;3,14], 0,004

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,01 [1,29;3,15], p=0,002). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei der Gruppe der prä-/perimenopausal Frauen (HR [95%-KI]: 2,19 [0,46;10,41], p=0,313), jedoch in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,97 [1,24;3,14], p=0,004). Es lag keine Heterogenität für die Art der Erkrankung vor (p-Werte siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 2\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

<b>SOC</b>	<b>PT</b>	<b>Population</b>	<b>Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)</b>	<b>Placebo+ Fulvestrant n/N (%)</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Alle PT	Gesamt	12/441 (2,7)	8/223 (3,6)
		Prä-/Perimenopausal	0/71 (0,0)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	12/370 (3,2)	8/180 (4,4)
	Pleuraerguss	Gesamt	2/441 (0,5)	5/223 (2,2)
		Prä-/Perimenopausal	0/71 (0,0)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	2/370 (0,5)	5/180 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Alle PT	Gesamt	20/441 (4,5)	5/223 (2,2)
		Prä-/Perimenopausal	2/71 (2,8)	1/42 (2,4)
		Postmenopausal	18/370 (4,9)	4/180 (2,2)
Gefäßerkrankungen	Alle PT	Gesamt	9/441 (2,0)	2/223 (0,9)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	8/370 (2,2)	2/180 (1,1)
	Embolie	Gesamt	9/441 (2,0)	1/223 (0,4)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	8/370 (2,2)	1/180 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	Gesamt	26/441 (5,9)	5/223 (2,2)
		Prä-/Perimenopausal	0/71 (0,0)	1/42 (2,4)
		Postmenopausal	26/370 (7,0)	4/180 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	Alle PT	Gesamt	10/441 (2,3)	0/223 (0,0)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	9/370 (2,4)	0/180 (0,0)
Datenschnitt: 14.02.2017				
Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

In der Endpunktkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse trat in einem der beiden Behandlungsarme bei weniger als 2% der Patientinnen der Gesamtpopulation die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und somit auch der PT „Neutropenie“ auf: unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant waren es 0,2% und unter Placebo+Fulvestrant waren es 0,4% [130].

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kam bei 5,9% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 2,2% unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant vor. Der PT „Lungeninfektion“ trat in dieser SOC bei

weniger als 2% in einem der Behandlungsarme auf: Eine Lungeninfektion konnte bei 1,6% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 0,0% der Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant festgestellt werden [130].

Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 4,5% der Patientinnen der Gesamtpopulation vor und unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 2,2% der Patientinnen. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Diarrhö“ bei weniger als 2% der prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auf: unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant waren es 1,4% bzw. 1,6% und unter Placebo+Fulvestrant waren es 0,0% bzw. 0,0% [130].

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ kam unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 2,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation vor und unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 0,9% der Patientinnen. Innerhalb dieser SOC trat der PT „Embolie“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 2,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation auf und unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 0,4%. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen trat der PT „Embolie“ bei 1,4% der Patientinnen unter der Therapie Abemaciclib+Fulvestrant und bei 0,0% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant auf. Bei postmenopausalen Patientinnen gesamt wurden bei 2,2% der PT „Embolie“ unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant verzeichnet, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant bei 0,6%.

Die SOC „Untersuchungen“ im Allgemeinen und somit auch die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ kamen bei weniger als 2% der Patientinnen der Gesamtpopulation in einem der beiden Behandlungsarme vor: unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant waren es in der SOC „Untersuchungen“ 1,6% und unter Placebo+Fulvestrant waren es 0,0% [130].

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	276/441 (62,6)	3,81 [3,02;5,42]	53/223 (23,8)	NE [NE;NE]	3,66 [2,72;4,91], <0,001
Prä- /Perimenopausal	45/71 (63,4)	3,72 [1,87;6,77]	7/42 (16,7)	NE [19,53;NE]	5,64 [2,54;12,55], <0,001
Postmenopausal	231/370 (62,4)	3,81 [2,99;5,56]	46/180 (25,6)	NE [19,36;NE]	3,34 [2,43;4,59], <0,001

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht;  
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 3,66 [2,72;4,91],  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in den Subpopulationen (prä-/perimenopausal: HR [95%-KI]: 5,64 [2,54;12,55],  $p < 0,001$ ; postmenopausal: HR [95%-KI]: 3,34 [2,43;4,59],  $p < 0,001$ ). Eine Heterogenität bezüglich des Faktors Art der Erkrankung lag nicht vor.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 5\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Gesamt	32/441 (7,3)	2/223 (0,9)
		Prä-/Perimenopausal	7/71 (9,9)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	25/370 (6,8)	2/180 (1,1)
	Leukopenie	Gesamt	39/441 (8,8)	0/223 (0,0)
		Prä-/Perimenopausal	12/71 (16,9)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	27/370 (7,3)	0/180 (0,0)
	Neutropenie	Gesamt	117/441 (26,5)	4/223 (1,8)
		Prä-/Perimenopausal	30/71 (42,3)	1/42 (2,4)
		Postmenopausal	87/370 (23,5)	3/180 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Gesamt	59/441 (13,4)	1/223 (0,4)
		Prä-/Perimenopausal	8/71 (11,3)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	51/370 (13,8)	1/180 (0,6)
Datenschnitt: 14.02.2017				
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

In der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wiesen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ 26,5% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant den PT „Neutropenie“ auf und 1,8% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant. Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen wurde der PT „Neutropenie“ bei 42,3% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 2,4% unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant verzeichnet. Bei den postmenopausalen Patientinnen gesamt trat eine Neutropenie bei 23,5% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 1,7% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant auf.

Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Allgemeinen wie auch der PT „Lungeninfektion“ traten in der Gesamtpopulation der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme weniger als bei 5% der Patientinnen auf: Eine Lungeninfektion war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 1,4% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,0% der Patientinnen [130].

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wiesen 13,4% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant den PT „Diarrhö“ auf und 0,4% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant. Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen wurde der PT „Diarrhö“ bei 11,3% der Patientinnen unter der

Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 0,0% unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant beobachtet. Bei den postmenopausalen Patientinnen gesamt trat eine Diarrhö bei 13,8% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 0,6% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant auf.

Die SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch die venöse Thromboembolie traten in der Gesamtpopulation der Patientinnen in weniger als bei 5% der Patientinnen auf: Eine venöse Thromboembolie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 1,8% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,4% der Patientinnen [6].

Die SOC „Untersuchungen“ im Allgemeinen wie auch die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ traten in der Gesamtpopulation der Patientinnen in weniger als bei 5% der Patientinnen auf: Eine Erhöhung des ALT-Wertes war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 4,1% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Fulvestrant bei 1,8% der Patientinnen. Eine Erhöhung des AST-Wertes trat bei 2,3% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und bei 2,7% der Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant auf. Eine Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 0,9% der Patientinnen zu beobachten und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,0% der Patientinnen [130].

## Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

### *Kompletter Behandlungsabbruch*

Tabelle 4-52: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	38/441 (8,6)	NE [NE;NE]	7/223 (3,1)	NE [NE;NE]	2,63 [1,17;5,90], 0,015
Prä- /Perimenopausal	3/71 (4,2)	NE [NE;NE]	0/42 (0)	NE [NE;NE]	4,18* [0,22;79,00], 0,3401
Postmenopausal	35/370 (9,5)	NE [NE;NE]	7/180 (3,9)	NE [NE;NE]	2,32 [1,03;5,23], 0,036

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 \* Relatives Risiko. Für Populationen ohne Ereignis in einer Behandlungsgruppe wurde das RR mit Haldane-Korrektur (addieren von 0,5 zu jedem Zellenwert) berechnet.  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für einen Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,63 [1,17;5,90], p=0,015). Dieser Effekt zeigte

sich auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 2,32 [1,03;5,23], p=0,036).

Dagegen war in den Subpopulationen prä-/perimenopausale Patientinnen (RR [95%-KI]: 4,18 [0,22;79,00], p=0,3401) kein Unterschied zu sehen. Es lag keine Heterogenität zur Art der Erkrankung vor (p-Werte siehe Tabelle 4-56).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 1\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Gesamt	6/441 (1,4)	0/223 (0,0)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	5/370 (1,4)	0/180 (0,0)
Datenschnitt: 14.02.2017				
Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

In der Endpunktkategorie kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse brachen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Allgemeinen wie auch aufgrund des PT „Neutropenie“ in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Es gab keine Patientinnen, die die Behandlung aufgrund einer Neutropenie komplett abbrachen [130].

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Allgemeinen wie auch aufgrund der PT „Lungeninfektion“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Eine Lungeninfektion war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 0,5% der Patientinnen der Grund für einen kompletten Behandlungsabbruch und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,0% der Patientinnen [130].

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ brachen 1,4% der Patientinnen der Gesamtpopulation die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund des PT „Diarrhö“ komplett ab und 0,0% der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Fulvestrant. Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen brachen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 1,4% der Patientinnen die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0% der Patientinnen. Bei den postmenopausalen Patientinnen brachen 1,4% der Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und 0,0% der Patientinnen unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab.

Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch aufgrund des PT „Embolie“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant brachen 0,2% aufgrund einer Embolie komplett ab, die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant 0,0% [130].

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ im Allgemeinen wie auch in den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen ihre Behandlung komplett ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant brachen aufgrund einer Erhöhung des ALT-Wertes 0,2% der Patientinnen und die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant 0,4% der Patientinnen ab. Aufgrund einer Erhöhung des AST-Wertes brachen 0,2% die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant ab, 0,4% die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant. Es gab keine Patientinnen, die die Behandlung aufgrund einer Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes abbrachen [130].

### ***Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente***

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95% KI], p-Wert <sup>1</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Gesamt	70/441 (15,9)	NE [NE;NE]	7/223 (3,1)	NE [NE;NE]	4,84 [2,23;10,54], <0,001
Prä- /Perimenopausal	4/71 (5,6)	NE [NE;NE]	0/42 (0)	NE [NE;NE]	5,38* [0,30;97,41], 0,2552
Postmenopausal	66/370 (17,8)	NE [NE;NE]	7/180 (3,9)	NE [NE;NE]	4,43 [2,03;9,65], <0,001

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 \* Relatives Risiko. Für Populationen ohne Ereignis in einer Behandlungsgruppe wurde das RR mit Haldane Korrektur (addieren von 0,5 zu jedem Zellenwert) berechnet.  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,84 [2,23;10,54],  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 4,43 [2,03;9,65],  $p < 0,001$ ).

Dagegen war in den Subpopulationen prä-/perimenopausale Patientinnen (RR [95%-KI]: 5,38 [0,30;97,41],  $p = 0,2552$ ), kein Unterschied zu sehen.

Es lag keine Heterogenität zur Art der Erkrankung vor (p-Werte siehe Tabelle 4-56).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit  $\geq 1\%$  Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm in der Gesamtpopulation)

SOC	PT	Population	Abemaciclib+ Fulvestrant n/N (%)	Placebo+ Fulvestrant n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Gesamt	7/441 (1,6)	0/223 (0,0)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	6/370 (1,6)	0/180 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Gesamt	13/441 (2,9)	0/223 (0,0)
		Prä-/Perimenopausal	1/71 (1,4)	0/42 (0,0)
		Postmenopausal	12/370 (3,2)	0/180 (0,0)
Datenschnitt: 14.02.2017				
Abkürzungen: MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

In der Endpunktkategorie Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse brachen 1,6% der Patientinnen der Gesamtpopulation die Behandlung mit Abemaciclib oder Fulvestrant aufgrund des PT „Neutropenie“ ab und 0,0% der Patientinnen der Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Placebo+Fulvestrant. Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen brachen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 1,4% eines der beiden Medikamente aufgrund einer Neutropenie ab, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0%. Bei den postmenopausalen Patientinnen gesamt brachen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 1,6% mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund einer Neutropenie ab, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0%. Unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant kam es nicht zu Abbrüchen eines der beiden Medikamente.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Allgemeinen wie auch aufgrund der PT „Lungeninfektion“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen die Behandlung mit mindestens einem der beiden Medikamente ab: Eine Lungeninfektion war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant bei 0,5% der Patientinnen der Grund für einen Behandlungsabbruch eines der beiden Medikamente und unter Placebo+Fulvestrant bei 0,0% der Patientinnen [130].

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ brachen 2,9% der Patientinnen der Gesamtpopulation eines der Medikamente unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund des PT „Diarrhö“ ab und 0,0% der Patientinnen unter der Behandlung mit Placebo+Fulvestrant. Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen brachen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 1,4% mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von Diarrhö ab, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0%.

Bei den postmenopausalen Patientinnen gesamt brachen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant 3,2% mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von Diarrhö ab, unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant 0,0%. Unter der Therapie mit Placebo+Fulvestrant kam nicht zu Abbrüchen eines der beiden Medikamente.

Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ im Allgemeinen wie auch aufgrund des PT „Embolie“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen weniger als 1% der Patientinnen die Behandlung mit einem der beiden Medikamente ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant brachen 0,5% aufgrund einer Embolie ab, die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant 0,0% [130].

Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ im Allgemeinen wie auch in den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ und „Kreatinin im Blut erhöht“ brachen in der Gesamtpopulation der Patientinnen in mindestens einem der Behandlungsarme weniger als 1% der Patientinnen die Behandlung mit einem der beiden Medikamente ab: Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant brachen aufgrund einer Erhöhung des ALT-Wertes 0,7% der Patientinnen und die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant 0,4% der Patientinnen ab. Aufgrund von erhöhten AST-Werten brachen 0,5% der Patientinnen die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant ab und 0,4% der Patientinnen die Behandlung mit Placebo+Fulvestrant. Es gab keine Patientinnen, die die Behandlung aufgrund einer Erhöhung des Blut-Kreatinin-Wertes abbrachen [130].

In der Population der endokrin-naiven Patientinnen (27 Patientinnen unter Abemaciclib+Fulvestrant und 16 Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant mit Studienmedikation) hatten 41 Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis (Abemaciclib+Fulvestrant: 26 [96,3%], Placebo+Fulvestrant: 15 [93,3%]), 8 Patientinnen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Abemaciclib+Fulvestrant: 7 [25,9%], Placebo+Fulvestrant: 1 [6,3%]), 21 Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis von Grad  $\geq 3$  (Abemaciclib+Fulvestrant: 16 [59,3%], Placebo+Fulvestrant: 5 [31,3%]) und 3 Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Behandlungsabbruch führte (Abemaciclib+Fulvestrant: 3 [11,1%]).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  unter Abemaciclib+Fulvestrant waren Diarrhö: 5 (18,5%), Neutropenie: 7 (25,9%) und Anämie: 3 (11,1%) [7].

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

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

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:**

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

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [108] 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 [3]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-2 als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

**4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

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

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

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

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

Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Prä-/perimenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
Gesamtüberleben		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Progressionsfreies Überleben		NB	0,920	0,239	0,239	NB	NB	0,251	0,050	0,493	<b>0,013</b>	NB	0,326
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie		NB	NB	0,193	0,066	NB	NB	0,242	NB	0,165	0,089	NB	0,258
Zeit bis zu ersten Chemotherapie		NB	0,673	NB	0,150	NB	NB	0,384	NB	0,432	0,099	NB	0,059
Zeit bis zu ersten intravenösen Chemotherapie		NB	0,776	NB	0,059	NB	NB	0,784	NB	0,848	<b>0,035</b>	NB	0,082
Symptomatik													
Appetitlosigkeit		NB	NB	NB	0,523	NB	NB	0,370	NB	0,125	0,231	NB	0,309
Diarrhö		NB	0,479	0,503	0,268	NB	NB	0,210	0,415	0,136	0,168	NB	0,491
Dyspnoe		NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,434	NB	0,097	0,073	NB	0,999
Fatigue		NB	0,962	0,085	0,327	NB	NB	0,281	0,194	0,788	<b>0,034</b>	NB	0,933

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
Finanzielle Schwierigkeiten		NB	NB	NB	0,366	NB	NB	0,519	NB	0,677	NB	NB	0,372
Obstipation		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,106	0,090	NB	0,204
Schlaflosigkeit		NB	0,594	0,463	0,653	NB	NB	0,587	<b>0,033</b>	0,832	0,261	NB	0,363
Übelkeit und Erbrechen		NB	NB	NB	0,464	NB	NB	NB	NB	0,318	NB	NB	0,600
Schmerz		NB	NB	NB	0,150	NB	NB	0,106	NB	0,920	<b>0,029</b>	NB	0,432
Symptome im Armbereich		NB	NB	NB	0,068	NB	NB	0,942	<b>0,026</b>	0,120	<b>0,020</b>	NB	0,639
Symptome im Brustbereich		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,428	<b>0,015</b>	NB	0,485
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		NB	0,411	NB	0,421	NB	NB	0,260	NB	0,670	0,657	NB	0,589
Belastung durch Haarausfall		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,257
mBPI-sf: Schmerz		NB	0,715	0,155	NB	NB	NB	0,452	0,070	0,250	0,064	NB	0,347
Gesundheitszustand													
ECOG-PS		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
EQ-5D VAS (7 Punkte)		NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,158	NB	0,997	0,116	NB	0,899

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

Endpunkt	Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
EQ-5D VAS (10 Punkte)		NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,219	NB	0,872	0,095	NB	0,994
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
Globaler Gesundheitsstatus		NB	NB	NB	0,275	NB	NB	0,189	NB	0,681	0,133	NB	0,462
Kognitive Funktion		NB	0,488	0,243	0,320	NB	0,513	0,299	NB	0,227	0,389	NB	0,604
Emotionale Funktion		NB	0,886	NB	0,190	NB	NB	0,603	NB	0,718	<b>0,006</b>	NB	0,922
Körperliche Funktion		NB	0,552	NB	0,117	NB	NB	NB	NB	0,495	0,155	NB	0,958
Rollenfunktion		NB	0,639	NB	0,572	NB	NB	0,120	NB	0,632	0,130	NB	0,823
Soziale Funktion		NB	NB	NB	0,168	NB	NB	0,182	<b>0,040</b>	0,510	0,067	NB	0,153
Körperbild		NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,270	0,066	0,391	<b>0,014</b>	NB	0,990
Zukunfts-perspektive		NB	NB	NB	0,302	NB	NB	NB	NB	0,251	NB	NB	0,113
Freude an Sex		NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,758	NB	NB	NB
Sexuelle Aktivität		NB	0,527	NB	0,128	NB	NB	0,916	NB	0,124	0,148	NB	0,481
Unerwünschte Ereignisse													
UE gesamt		NB	0,452	<b>0,040</b>	0,292	NB	0,071	0,821	0,714	0,802	0,521	0,361	0,232
SUE		NB	NB	0,998	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Subgruppe</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl betroffener Organe</b>	<b>Art der Erkrankung</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	<b>Geografische Region</b>	<b>Messbare Erkrankung zu Baseline</b>	<b>Progesteronrezeptorstatus</b>	<b>Sensitivität gegenüber endokriner Therapie</b>	<b>Startdosis</b>	<b>Vorangegangene antiöstrogene Therapie</b>	<b>Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung</b>
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	NB	0,769	0,788	0,897	NB	NB	0,580	0,262	0,661	0,986	NB	0,762	
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Datenschnitt: 14.02.2017

Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.

NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-2 – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
Gesamtüberleben	<b>0,028</b>	0,152	<b>0,004</b>	0,567	NB	0,681	<b>0,014</b>	0,891	0,382	0,734	0,998	0,379
Progressionsfreies Überleben	0,802	<b>0,038</b>	0,254	0,304	0,589	0,815	0,163	0,927	0,630	0,757	0,765	0,100
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	0,417	0,061	0,188	0,320	NB	0,799	0,372	0,597	0,819	0,828	0,945	0,260
Zeit bis zu ersten Chemotherapie	0,776	0,069	0,111	0,203	NB	0,598	<b>0,003</b>	0,751	0,580	0,965	NB	0,144
Zeit bis zu ersten intravenösen Chemotherapie	0,592	<b>0,021</b>	0,140	0,687	NB	0,577	<b>0,008</b>	0,878	0,842	0,886	0,289	0,597
Symptomatik												
Appetitlosigkeit	0,229	0,207	<b>0,039</b>	0,177	<b>0,003</b>	0,551	0,220	0,910	0,853	0,580	0,860	0,296
Diarrhö	0,419	0,263	0,226	0,848	0,891	0,333	0,140	0,579	0,113	0,215	0,739	0,906
Dyspnoe	0,053	0,272	0,214	0,253	0,931	0,641	0,118	0,686	0,651	0,385	0,872	0,907
Fatigue	0,127	0,220	0,829	0,089	<b>0,040</b>	0,093	0,155	0,488	0,463	0,701	0,837	0,529
Finanzielle Schwierigkeiten	0,078	0,521	<b>0,029</b>	<b>0,028</b>	<b>0,011</b>	0,402	<b>0,039</b>	0,452	0,576	0,309	0,519	0,775

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

Endpunkt	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
Subgruppe												
Obstipation	0,790	0,124	<b>0,011</b>	<b>0,004</b>	NB	0,988	0,149	0,138	0,372	0,453	0,253	0,868
Schlaflosigkeit	0,979	0,123	<b>0,036</b>	0,180	<b>0,044</b>	0,962	0,724	0,309	0,573	0,535	0,738	0,923
Übelkeit und Erbrechen	0,662	0,532	0,050	0,667	<b>0,048</b>	0,358	0,402	0,630	0,474	0,675	0,616	0,852
Schmerz	<b>0,043</b>	<b>0,043</b>	0,077	<b>0,032</b>	<b>0,028</b>	0,058	0,542	0,424	0,711	0,478	0,678	0,371
Symptome im Armbereich	0,112	0,739	0,680	0,212	0,242	0,781	0,136	0,088	0,407	0,210	0,054	0,395
Symptome im Brustbereich	<b>0,003</b>	<b>0,043</b>	0,099	0,218	NB	0,397	0,360	0,997	0,456	0,191	0,326	0,675
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,577	0,750	0,381	0,846	0,775	0,425	0,116	0,442	0,980	0,939	0,275	0,938
Belastung durch Haarausfall	0,806	0,250	<b>0,042</b>	0,629	NB	0,141	<b>0,039</b>	0,709	0,875	0,897	0,081	0,436
mBPI-sf: Schmerz	0,985	0,745	0,242	<b>0,040</b>	0,383	0,257	0,280	0,629	0,489	<b>0,048</b>	<b>0,037</b>	0,206
Gesundheitszustand												
ECOG-PS	0,486	0,976	NB	0,449	NB	NB	0,476	0,246	0,517	0,460	0,899	0,777
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,432	<b>0,011</b>	0,130	0,099	<b>0,007</b>	0,073	<b>0,047</b>	0,916	0,256	0,905	0,710	0,201
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,455	<b>0,014</b>	0,155	0,100	<b>0,007</b>	0,089	<b>0,041</b>	0,909	0,340	0,901	0,688	0,193
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Globaler Gesundheitsstatus	0,188	0,105	0,277	0,514	0,069	0,319	<b>0,049</b>	0,445	0,604	0,702	0,558	0,811

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

Endpunkt	Alter	Anzahl betroffener Organe	Art der Erkrankung	ECOG-PS zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region	Messbare Erkrankung zu Baseline	Progesteronrezeptorstatus	Sensitivität gegenüber endokriner Therapie	Startdosis	Vorangegangene antiöstrogene Therapie	Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung
Subgruppe												
Kognitive Funktion	0,160	0,295	<b>0,003</b>	0,690	<b>0,040</b>	0,909	0,052	0,667	0,466	0,291	0,929	0,497
Emotionale Funktion	0,123	0,586	0,097	0,318	0,656	0,875	<b>0,028</b>	0,904	0,851	0,780	0,544	0,219
Körperliche Funktion	0,102	0,679	0,062	0,099	0,285	0,542	0,299	0,873	0,176	0,976	0,977	0,573
Rollenfunktion	0,091	0,992	0,316	0,275	<b>0,036</b>	0,126	0,056	0,190	0,401	0,598	0,962	0,829
Soziale Funktion	<b>0,011</b>	0,291	0,197	0,892	0,116	0,263	0,072	0,874	0,653	0,498	0,811	0,334
Körperbild	0,273	0,433	<b>0,040</b>	0,377	NB	0,740	0,285	0,856	0,500	0,959	0,553	0,287
Zukunfts-perspektive	0,101	0,514	<b>0,034</b>	0,677	0,240	0,377	<b>0,038</b>	0,712	0,538	0,471	0,898	0,912
Freude an Sex	0,477	0,304	0,106	0,507	NB	0,974	0,159	0,214	0,201	0,946	0,607	0,528
Sexuelle Aktivität	0,156	0,310	<b>0,004</b>	0,638	NB	0,499	0,065	0,698	0,947	0,892	0,425	0,553
Unerwünschte Ereignisse												
UE gesamt	0,500	0,377	0,805	0,815	0,214	0,309	0,484	0,488	0,899	0,217	0,123	0,597
SUE	0,349	0,607	0,157	0,259	NB	0,936	0,132	0,789	0,290	0,645	0,476	<b>0,027</b>
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	0,943	0,250	0,347	0,431	0,550	0,420	0,431	0,359	0,272	0,344	0,322	0,284

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Subgruppe</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl betroffener Organe</b>	<b>Art der Erkrankung</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	<b>Geografische Region</b>	<b>Messbare Erkrankung zu Baseline</b>	<b>Progesteronrezeptorstatus</b>	<b>Sensitivität gegenüber endokriner Therapie</b>	<b>Startdosis</b>	<b>Vorangegangene antiöstrogene Therapie</b>	<b>Vorangegangene, endokrine Therapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung</b>
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE		0,354	0,619	NB	>0,999	NB	NB	0,375	NB	0,463	0,117	0,118	0,959
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE		0,111	0,844	NE	0,592	NB	NB	0,305	0,927	0,616	0,180	0,313	0,736
<p>Datenschnitt: 14.02.2017</p> <p>Diese Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen.</p> <p>NB: nicht berechnet. Sollten weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.</p> <p>NE: nicht erchenbar, da nur eine Subgruppe vorhanden, bei der in beiden Armen mindestens 1 Ereignis stattfand.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>													

**4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen**

Für prä-/perimenopausale Patientinnen wurden aufgrund der Unreife der Daten keine Subgruppenanalysen gerechnet.

Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Alter	<65 Jahre	30/216 (13,9)	NE [NE;NE]	20/91 (22)	26,76 [24,13;NE]	0,56 [0,32;0,996], 0,044
	≥65 Jahre	45/155 (29)	NE [24,03;NE]	20/89 (22,5)	NE [24,20;NE]	1,35 [0,80;2,28], 0,275
Messbare Erkrankung zu Baseline	Nein	22/104 (21,2)	NE [24,03;NE]	3/45 (6,7)	NE [NE;NE]	3,32 [0,99;11,08], 0,046
	Ja	53/267 (19,9)	NE [NE;NE]	37/135 (27,4)	26,76 [24,13;NE]	0,67 [0,44;1,02], 0,058

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Neben der Interaktion zwischen Behandlung und Art der Erkrankung, deren Ausprägungen aufgrund vorliegender Heterogenität schon im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 detailliert dargestellt wurden, finden sich bei den postmenopausalen Patientinnen für Alter und messbare Erkrankung zu Baseline Effektmodifikationen auf das Gesamtüberleben (Tabelle 4-58). Nur bei den unter 65-jährigen ergab sich ein signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,56 [0,32;0,996], p=0,046) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

**4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-59: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Prä-/perimenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Startdosis	150 mg	24/52 (46,2)	17,62 [9,53; NE]	20/32 (62,5)	11,34 [5,82; NE]	0,67 [0,37; 1,21], 0,167
	200 mg	4/20 (20,0)	NE [24,07; NE]	9/10 (90,0)	8,94 [2,07; 24,10]	0,12 [0,04; 0,41], <0,001

Datenschnitt: 14.02.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen ergab sich eine Effektmodifikation durch die Startdosis. Dabei zeigten sich ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe 200 mg (HR [95%-KI]: 0,12 [0,04; 0,41],  $p < 0,001$ ), während in der Subgruppe mit 150 mg (HR [95%-KI]: 0,67 [0,37; 1,21],  $p = 0,167$ ) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für progressionsfreies Überleben – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Anzahl betroffener Organe	1	71/154 (46,1)	17,72 [14,37;24,03]	45/64 (70,3)	11,61 [7,46;14,70]	0,56 [0,38;0,81], 0,002
	2	55/116 (47,4)	17,39 [14,14;22,75]	44/55 (80)	5,65 [3,68;10,78]	0,42 [0,28;0,62], <0,001
	3 und mehr	68/101 (67,3)	11,54 [8,22;14,56]	38/61 (62,3)	8,12 [5,33;15,91]	0,86 [0,58;1,29], 0,480

Datenschnitt: 14.02.2017  
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben gab es bei postmenopausalen Patientinnen eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Anzahl betroffener Organe (Tabelle 4-60). Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen ein bzw. zwei betroffene Organe (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38;0,81],  $p = 0,002$  bzw. 0,42 [0,28;0,62],  $p < 0,001$ ), während in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,58;1,29],  $p = 0,480$ ) kein signifikanter Unterschied vorlag.

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

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

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

Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie – Prä-/perimenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Startdosis	150 mg	20/52 (38,5)	23,90 [16,41; NE]	13/32 (40,6)	19,46 [17,56; NE]	1,03 [0,51; 2,08], 0,991
	200 mg	4/20 (20,0)	NE [26,66; NE]	6/10 (60,0)	18,30 [6,51; NE]	0,19 [0,05; 0,78], 0,019

Datenschnitt: 14.02.2017  
 1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten  
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen ergab sich für Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie eine Effektmodifikation durch die Startdosis. Dabei zeigten sich ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe 200 mg (HR [95%-KI]: 0,19 [0,05; 0,78], p=0,019), während in der Subgruppe mit 150 mg (HR [95%-KI]: 1,03 [0,51; 2,08], p=0,991) kein signifikanter Unterschied vorlag.

Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Zeit bis zur ersten Chemotherapie						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	113/267 (42,3)	22,88 [20,32;NE]	77/135 (57)	14,40 [10,95;19,56]	0,61 [0,46;0,82], <0,001
	Nein	45/104 (43,3)	22,65 [17,52;NE]	12/45 (26,7)	NE [NE;NE]	1,73 [0,92;3,28], 0,070
Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie						
Anzahl betroffener Organe	1	51/154 (33,1)	25,78 [22,88;NE]	20/64 (31,3)	NE [19,23;NE]	1,00 [0,60;1,68], 0,987
	2	31/116 (26,7)	NE [NE;NE]	28/55 (50,9)	19,17 [10,65;NE]	0,46 [0,28;0,77], 0,002
	3 und mehr	46/101 (45,5)	20,55 [15,45;NE]	22/61 (36,1)	26,76 [19,56;NE]	1,22 [0,73;2,02], 0,470
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	93/267 (34,8)	NE [22,88;NE]	62/135 (45,9)	22,13 [15,42;NE]	0,66 [0,48;0,92], 0,012
	Nein	35/104 (33,7)	25,78 [19,23;NE]	8/45 (17,8)	NE [NE;NE]	2,06 [0,96;4,45], 0,061
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht						

Beim Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gab es für die postmenopausalen Patientinnen Effektmodifikationen durch die Subgruppen Messbare Erkrankung zu Baseline und Anzahl betroffener Organe. In der Subgruppe der Patientinnen mit messbarer Erkrankung zur Baseline ergab sich ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (Zeit bis zur ersten Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,61 [0,46;0,82],  $p < 0,001$ ; Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,66 [0,48;0,92],  $p = 0,012$ ). Auch in der Subgruppe mit zwei betroffenen Organen lag ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant vor (Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie: HR [95%-KI]: 0,46 [0,28;0,77],  $p = 0,002$ ).

**4.3.1.3.2.5 Symptomatik – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Prä-/perimenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Fatigue</b>						
Startdosis	150 mg	25/51 (49,0)	16,18 [3,75;NE]	14/32 (43,8)	17,16 [5,82;NE]	1,01 [0,52;1,96], 0,902
	200 mg	7/20 (35,0)	NE [20,38;NE]	7/10 (70,0)	7,59 [0,95; 25,38]	0,26 [0,09;0,76], 0,005
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Progesteron- rezeptor- status	negativ	7/17 (41,2)	NE [5,92;NE]	3/4 (75,0)	1,71 [1,02; NE]	0,14 [0,03;0,55], 0,019
	positiv	23/54 (42,6)	23,08 [16,64;26,66]	17/38 (44,7)	17,36 [10,59; NE]	0,72 [0,38;1,36], 0,261
<b>Schmerz</b>						
Startdosis	150 mg	19/51 (37,3)	NE [14,60;NE]	11/32 (34,4)	NE [5,85;NE]	0,99 [0,47;2,08], 0,945
	200 mg	9/20 (45,0)	25,84 [21,30;26,66]	7/10 (70,0)	10,16 [1,02;15,16]	0,21 [0,06;0,69], 0,004
<b>Symptome im Armbereich</b>						
Progesteron- rezeptor- status	negativ	8/17 (47,1)	17,79 [10,06;NE]	3/4 (75,0)	2,60 [1,02;3,75]	0,10 [0,02;0,41], 0,007
	positiv	19/54 (35,2)	23,61 [20,38;26,66]	16/38 (42,1)	17,46 [9,53;25,38]	0,58 [0,29;1,16], 0,120
Startdosis	150 mg	20/51 (39,2)	23,28 [14,07;23,28]	12/32 (37,5)	17,46 [9,44;NE]	0,91 [0,44;1,87], 0,693
	200 mg	7/20 (35,0)	26,66 [20,68;26,66]	7/10 (70,0)	8,09 [1,02;25,38]	0,19 [0,06;0,58], 0,004
<b>Symptome im Brustbereich</b>						
Startdosis	150 mg	16/51 (31,4)	NE [16,87;NE]	8/32 (25,0)	NE [13,45;NE]	1,10 [0,47;2,60], 0,666
	200 mg	6/20 (30,0)	26,30 [23,61;26,66]	5/10 (50,0)	17,36 [1,87;NE]	0,13 [0,03;0,60], 0,001
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es für Skalen Fatigue, Schmerz, Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich jeweils eine Effektmodifikation durch die Startdosis. Dabei zeigten sich jeweils signifikante Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der

Subgruppe 200 mg (HR [95%-KI]: 0,26 [0,09;0,76], p=0,005 [Fatigue]; 0,21 [0,06;0,69], p=0,004 [Schmerz]; 0,19 [0,06;0,58], p=0,004 [Symptome im Armereich]; 0,13 [0,03;0,60], p=0,001 [Symptome im Brustbereich]), während in der Subgruppe mit 150 mg bei keiner dieser Skalen ein signifikanter Unterschied vorlag.

Die Subgruppen nach Progesteronrezeptorstatus führten bei den Skalen Schlaflosigkeit und Symptome im Armereich zu Effektmodifikationen. In beiden Fällen zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit negativem Rezeptor-Status (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,55], p=0,019 bzw. 0,10 [0,02;0,41], p=0,007), während kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit positivem Status zu finden war.

Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für Symptomatik – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Appetitlosigkeit</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	97/220 (44,1)	17,72 [16,08;19,40]	48/119 (40,3)	17,65 [15,45;21,80]	1,09 [0,77;1,53], 0,563
	Asiatisch	42/98 (42,9)	22,29 [13,91;NE]	21/41 (51,2)	17,10 [12,59;20,15]	0,73 [0,43;1,24], 0,347
	Andere	4/21 (19,0)	NE [16,60;NE]	7/11 (63,6)	7,56 [3,02;13,94]	0,12 [0,04;0,43], <0,001
<b>Fatigue</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	115/220 (52,3)	14,53 [12,07;17,46]	68/119 (57,1)	12,89 [8,28;16,67]	0,96 [0,71;1,30], 0,818
	Asiatisch	43/98 (43,9)	22,16 [9,86;NE]	28/41 (68,3)	11,11 [3,85;14,50]	0,49 [0,30;0,79], 0,004
	Andere	9/21 (42,9)	NE [9,24;NE]	7/11 (63,6)	4,67 [1,87;NE]	0,48 [0,18;1,28], 0,209
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>						
ECOG-PS zu Baseline	1	63/157 (40,1)	17,98 [14,76;23,05]	32/80 (40,0)	19,56 [13,25;24,13]	1,02 [0,67;1,57], 0,988
	0	56/210 (26,7)	22,88 [20,55;NE]	37/100 (37,0)	19,40 [16,60;20,02]	0,52 [0,34;0,80], 0,001
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	81/220 (36,8)	19,53 [17,88;22,88]	44/119 (37,0)	19,40 [15,02;24,13]	0,90 [0,62;1,30], 0,624
	Asiatisch	26/98 (26,5)	27,29 [22,29;27,29]	16/41 (39,0)	20,02 [16,64;20,32]	0,53 [0,28;1,00], 0,063
	Andere	4/21 (19,0)	NE [22,78;NE]	6/11 (54,5)	5,72 [3,72;NE]	0,13 [0,04;0,48], <0,001
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	86/266 (32,3)	22,72 [19,53;27,29]	59/135 (43,7)	16,70 [12,89;19,69]	0,60 [0,43;0,84], 0,002
	Nein	34/104 (32,7)	22,29 [18,25;25,78]	10/45 (22,2)	23,84 [20,32;NE]	1,36 [0,67;2,76], 0,406

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Obstipation</b>						
ECOG-PS zu Baseline	1	65/157 (41,4)	17,95 [14,93;22,72]	28/80 (35,0)	21,67 [15,02;26,76]	1,21 [0,77;1,88], 0,431
	0	64/210 (30,5)	22,88 [19,53;25,61]	41/100 (41,0)	17,33 [15,68;20,32]	0,50 [0,34;0,74], <0,001
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	85/220 (38,6)	18,64 [16,67;19,76]	51/119 (42,9)	17,65 [15,72;21,67]	0,84 [0,59;1,19], 0,358
	Asiatisch	34/98 (34,7)	22,29 [18,64;NE]	15/41 (36,6)	20,02 [19,86;24,20]	0,82 [0,45;1,51], 0,574
	Andere	5/21 (23,8)	NE [14,07;NE]	6/11 (54,5)	8,48 [1,18;19,46]	0,17 [0,05;0,57], 0,002
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	98/220 (44,5)	17,56 [14,76;21,27]	58/119 (48,7)	16,67 [13,18;18,41]	0,90 [0,65;1,25], 0,513
	Asiatisch	43/98 (43,9)	22,62 [16,50;NE]	18/41 (43,9)	20,02 [16,70;24,20]	0,89 [0,51;1,55], 0,709
	Andere	7/21 (33,3)	NE [9,24;NE]	7/11 (63,6)	5,39 [3,02;NE]	0,23 [0,08;0,65], 0,013
<b>Schmerz</b>						
Alter	<65 Jahre	75/216 (34,7)	20,55 [18,25;26,24]	50/91 (54,9)	13,08 [9,50;15,45]	0,48 [0,34;0,69], <0,001
	≥65 Jahre	72/154 (46,8)	17,72 [14,27;21,27]	45/89 (50,6)	15,72 [9,50;19,56]	0,82 [0,56;1,20], 0,308
Anzahl betroffener Organe	3+	48/101 (47,5)	16,90 [13,45;20,55]	25/61 (41,0)	13,97 [12,59;NE]	1,01 [0,62;1,64], 0,938
	2	43/115 (37,4)	22,29 [20,25;NE]	34/55 (61,8)	12,66 [7,43;16,60]	0,46 [0,29;0,71], 0,001
	1	56/154 (36,4)	19,40 [17,56;22,88]	36/64 (56,2)	14,17 [8,68;19,36]	0,52 [0,34;0,80], <0,001
ECOG-PS zu Baseline	1	70/157 (44,6)	16,77 [14,53;20,38]	42/80 (52,5)	14,50 [12,69;19,56]	0,84 [0,57;1,23], 0,374
	0	76/210 (36,2)	21,27 [19,23;25,58]	53/100 (53,0)	12,66 [9,21;16,80]	0,47 [0,33;0,68], <0,001
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	93/220 (42,3)	17,88 [16,60;20,55]	59/119 (49,6)	15,45 [12,89;19,56]	0,78 [0,56;1,08], 0,153
	Asiatisch	36/98 (36,7)	22,88 [20,25;26,24]	27/41 (65,9)	8,68 [5,59;19,40]	0,35 [0,21;0,58], <0,001
	Andere	8/21 (38,1)	22,78 [14,07;25,58]	5/11 (45,5)	8,48 [3,02;NE]	0,42 [0,14;1,30], 0,048

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Symptome im Brustbereich						
Alter	<65 Jahre	47/216 (21,8)	25,25 [22,29;NE]	34/91 (37,4)	19,69 [15,02;22,68]	0,46 [0,29;0,71], <0,001
	≥65 Jahre	59/154 (38,3)	17,88 [16,18;24,03]	25/89 (28,1)	20,15 [18,44;24,20]	1,23 [0,77;1,97], 0,353
Anzahl betroffener Organe	3+	37/101 (36,6)	20,55 [17,06;NE]	16/61 (26,2)	20,15 [19,40;NE]	1,27 [0,71;2,29], 0,412
	2	31/115 (27,0)	NE [21,63;NE]	24/55 (43,6)	16,60 [12,89;24,13]	0,46 [0,27;0,79], 0,007
	1	38/154 (24,7)	22,88 [19,23;NE]	19/64 (29,7)	20,32 [18,44;22,68]	0,69 [0,40;1,21], 0,134
Belastung durch Haarausfall						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	67/266 (25,2)	14,27 [12,16;16,77]	41/135 (30,4)	12,89 [11,47;16,60]	0,97 [0,66;1,44], 0,842
	Nein	26/104 (25,0)	9,53 [5,46;16,11]	3/45 (6,7)	NE [2,60;NE]	3,65 [1,10;12,09], 0,033
mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden						
ECOG-PS zu Baseline	1	69/157 (43,9)	11,15 [5,85;18,48]	30/80 (37,5)	17,56 [6,38;NE]	1,23 [0,80;1,90], 0,297
	0	98/210 (46,7)	13,78 [7,43;16,60]	52/100 (52)	5,95 [3,72;10,19]	0,69 [0,49;0,97], 0,035
Startdosis	150 mg	115/269 (42,8)	14,27 [9,27;19,36]	64/133 (48,1)	9,34 [3,78;16,77]	0,75 [0,55;1,02], 0,070
	200 mg	53/101 (52,5)	6,28 [3,75;16,11]	18/47 (38,3)	14,17 [3,75;NE]	1,40 [0,82;2,39], 0,189
Vorangan- gene antiöstro- gene Therapie	Ja	86/178 (48,3)	11,31 [7,40;17,95]	38/89 (42,7)	16,67 [6,48;19,56]	1,16 [0,79;1,70], 0,459
	Nein	82/192 (42,7)	13,78 [7,36;17,10]	44/91 (48,4)	3,78 [2,07;11,97]	0,66 [0,46;0,95], 0,030
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf; Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen Effektmodifikationen durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit, messbare Erkrankung zu Baseline, Anzahl betroffener Organe, Alter und ECOG-PS zu Baseline. Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen asiatischer Patientinnen (Skalen Fatigue: HR [95%-KI]: 0,49 [0,30;0,79],

p=0,004, Schmerz: 0,35 [0,21;0,58], p<0,001) und Patientinnen anderer ethnischer Zugehörigkeit (Skalen Appetitlosigkeit: HR [95%-KI]: 0,12 [0,04;0,43], p<0,001, Finanzielle Schwierigkeiten: 0,13 [0,04;0,48], p<0,001, Schlaflosigkeit: 0,17 [0,05;0,57], p=0,002, und Übelkeit und Erbrechen: 0,23 [0,08;0,65], p=0,013). Zudem ergaben sich signifikante Vorteile bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung zur Baseline (Skala Finanzielle Schwierigkeiten: HR [95%-KI]: 0,60 [0,43;0,84], p=0,002), bei Patientinnen mit zwei betroffenen Organen (Skalen Symptome im Brustbereich: HR [95%-KI]: 0,46 [0,27;0,79], p=0,007 und Schmerz: 0,46 [0,29;0,71], p=0,001), bei unter 65-jährigen Patientinnen (Skalen Symptome im Brustbereich: HR [95%-KI]: 0,46 [0,29;0,71], p<0,001 und Schmerz: 0,48 [0,34;0,69], p<0,001) sowie bei Patientinnen mit ECOG-PS=0 zu Baseline (Skalen Obstipation HR [95%-KI]: 0,50 [0,34;0,74], p<0,001, finanzielle Schwierigkeiten: 0,52 [0,34;0,80], p=0,001 und Schmerz: 0,47 [0,33;0,68], p<0,001). In den anderen Subgruppen (kaukasische Patientinnen, ohne messbare Erkrankung, mit 1 bzw.  $\geq 3$  betroffene Organe,  $\geq 65$  Jahre, ECOG-PS=1) lagen keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Skalen vor. Einzige Ausnahme: In der Skala Belastung durch Haarausfall ergab sich ein signifikanter Vorteil für Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen ohne messbare Erkrankung zur Baseline (HR [95%-KI]: 3,65 [1,10;12,09], p=0,033).

In der Skala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf gab es Effektmodifikation durch die Subgruppen ECOG-PS zu Baseline, Startdosis und Vorangegangene antiöstrogene Therapie. Für Abemaciclib+Fulvestrant ergaben sich signifikante Vorteile bei Patientinnen mit ECOG-PS=0 (HR [95%-KI]: 0,69 [0,49;0,97], p=0,035), sowie bei Patientinnen ohne vorangegangene antiöstrogene Therapie (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46;0,95], p=0,030). In den anderen Subgruppen (ECOG-PS=1, Startdosis 150 mg bzw. 200 mg, mit vorangegangene antiöstrogene Therapie) lagen jeweils keine signifikanten Unterschiede vor.

#### 4.3.1.3.2.6 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

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

Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
EQ-5D VAS (7 Punkte)						
Anzahl betroffener Organe	3+	55/101 (54,5)	14,14 [10,65;17,88]	25/61 (41,0)	19,56 [12,69;26,76]	1,40 [0,87;2,25], 0,143
	2	47/115 (40,9)	22,16 [14,01;25,64]	32/55 (58,2)	10,78 [4,44;15,02]	0,52 [0,33;0,81], 0,005
	1	68/154 (44,2)	17,88 [14,93;19,53]	38/64 (59,4)	14,56 [8,35;19,69]	0,74 [0,50;1,11], 0,131
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	105/220 (47,7)	16,60 [13,91;19,23]	60/119 (50,4)	16,60 [12,59;19,69]	0,98 [0,71;1,34], 0,941
	Asiatisch	47/98 (48,0)	17,88 [11,80;22,29]	25/41 (61,0)	14,56 [9,27;19,89]	0,66 [0,41;1,08], 0,115
	Andere	5/21 (23,8)	25,58 [16,60;25,58]	7/11 (63,6)	7,50 [0,99;NA]	0,15 [0,05;0,49], 0,002
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	119/266 (44,7)	16,90 [14,37;19,53]	77/135 (57,0)	12,89 [8,88;16,80]	0,70 [0,52;0,93], 0,014
	Nein	51/104 (49,0)	16,60 [13,25;20,65]	18/45 (40,0)	20,32 [15,45;24,23]	1,29 [0,76;2,22], 0,455
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht VAS: Visuelle Analogskala						

In der EQ-5D VAS gab es für die postmenopausalen Patientinnen Effektmodifikationen durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit, messbare Erkrankung zu Baseline und Anzahl betroffener Organe. Für Abemaciclib+Fulvestrant ergaben sich signifikante Vorteile bei Patientinnen mit anderer ethnischer Zugehörigkeit (HR [95%-KI]: 0,15 [0,05;0,49], p=0,002), mit messbarer Erkrankung zur Baseline (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52;0,93], p=0,014), sowie bei Patientinnen mit zwei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,33;0,81], p=0,005). In den anderen Subgruppen (kaukasisch bzw. asiatisch, ohne messbare Erkrankung, mit 1 bzw.  $\geq 3$  betroffene Organe) lagen jeweils keine signifikanten Unterschiede vor.

**4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Prä-/perimenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Emotionale Funktion</b>						
Startdosis	150 mg	14/51 (27,5)	NE [18,25;NE]	10/32 (31,3)	19,56 [11,47;NE]	0,70 [0,31;1,59], 0,371
	200 mg	5/20 (25,0)	26,30 [26,30;26,66]	8/10 (80,0)	10,59 [0,99;25,38]	0,06 [0,01;0,29], <0,001
<b>Soziale Funktion</b>						
Progesteron- rezeptor- status	negativ	7/17 (41,2)	21,80 [9,60;NE]	3/4 (75,0)	2,17 [1,02;NE]	0,16 [0,04;0,66], 0,006
	positiv	22/54 (40,7)	25,58 [14,60;NE]	14/38 (36,8)	17,36 [11,51;25,38]	0,82 [0,41;1,64], 0,675
<b>Körperbild</b>						
Startdosis	150 mg	18/51 (35,3)	NE [12,07;NE]	10/32 (31,3)	NE [14,27;NE]	1,02 [0,47;2,21], 0,915
	200 mg	4/20 (20,0)	NE [25,84;NE]	7/10 (70,0)	15,16 [1,02;NE]	0,14 [0,04;0,56], <0,001
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen gab es für Skalen emotionale Funktion und Körperbild jeweils eine Effektmodifikation durch die Startdosis. Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe 200 mg (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,29],  $p < 0,001$  bzw. 0,14 [0,04;0,56],  $p < 0,001$ ), während in der Subgruppe mit 150 mg bei keiner dieser beiden Skalen ein signifikanter Unterschied vorlag.

Die Subgruppen nach Progesteronrezeptorstatus führten bei der Skala soziale Funktion zu einer Effektmodifikation. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Subgruppe mit negativem Rezeptorstatus (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04;0,66],  $p = 0,006$ ), während kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit positivem Status zu finden war.

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	127/266 (47,7)	16,83 [14,33;19,27]	73/135 (54,1)	12,89 [9,47;18,05]	0,77 [0,58;1,03], 0,084
	Nein	56/104 (53,8)	16,11 [12,10;19,40]	18/45 (40,0)	18,44 [15,45;24,23]	1,42 [0,83;2,41], 0,200
<b>Kognitive Funktion</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	101/220 (45,9)	16,77 [14,30;19,23]	59/119 (49,6)	15,45 [12,69;16,67]	0,86 [0,62;1,18], 0,321
	Asiatisch	47/98 (48,0)	17,42 [14,27;22,16]	26/41 (63,4)	12,76 [9,40;18,05]	0,69 [0,42;1,11], 0,160
	Andere	6/21 (28,6)	NA [13,45;NA]	6/11 (54,5)	3,72 [1,02;NA]	0,19 [0,06;0,59], 0,017
<b>Emotionale Funktion</b>						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	103/266 (38,7)	18,64 [17,42;21,01]	59/135 (43,7)	16,70 [12,89;20,02]	0,74 [0,54;1,02], 0,060
	Nein	44/104 (42,3)	19,23 [16,11;24,03]	12/45 (26,7)	22,68 [16,67;NA]	1,65 [0,87;3,13], 0,135
<b>Rollenfunktion</b>						
Ethnische Zugehörig- keit	Kaukasisch	101/220 (45,9)	16,73 [14,53;19,40]	55/119 (46,2)	15,45 [12,03;19,69]	0,93 [0,67;1,29], 0,672
	Asiatisch	48/98 (49,0)	20,32 [14,93;24,03]	25/41 (61,0)	13,87 [7,59;19,89]	0,59 [0,36;0,96], 0,024
	Andere	8/21 (38,1)	NA [13,45;NA]	8/11 (72,7)	3,72 [0,95;NA]	0,27 [0,10;0,73], 0,015
<b>Soziale Funktion</b>						
Alter	<65 Jahre	84/216 (38,9)	19,40 [17,88;NA]	48/91 (52,7)	14,01 [12,23;19,40]	0,63 [0,44;0,90], 0,012
	≥65 Jahre	87/154 (56,5)	16,11 [12,07;17,95]	38/89 (42,7)	17,65 [11,47;20,15]	1,23 [0,84;1,80], 0,313
<b>Zukunftsperspektive</b>						
Messbare Erkrankung zu Baseline	Ja	83/266 (31,2)	21,27 [18,64;NA]	47/135 (34,8)	19,69 [16,67;24,13]	0,79 [0,55;1,12], 0,185
	Nein	41/104 (39,4)	19,40 [16,60;24,03]	10/45 (22,2)	22,68 [17,56;NA]	1,79 [0,90;3,58], 0,117
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

In einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-BR23 gab es für postmenopausale Patientinnen Effektmodifikationen durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit, messbare Erkrankung zu Baseline und Alter. Dabei zeigten sich signifikante Vorteile für Abemaciclib+Fulvestrant in den Subgruppen asiatischer Patientinnen (Skala Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,59 [0,36;0,96],  $p=0,024$ ), bei Patientinnen anderer ethnischer Zugehörigkeit (Skalen kognitive Funktion: HR [95%-KI]: 0,19 [0,06;0,59],  $p=0,017$  bzw. Rollenfunktion: 0,27 [0,10;0,73],  $p=0,015$ ) sowie bei unter 65-jährigen Patientinnen (Skala soziale Funktion: HR [95%-KI]: 0,63 [0,44;0,90],  $p=0,012$ ). In den anderen Subgruppen (kaukasische Patientinnen, mit bzw. ohne messbare Erkrankung,  $\geq 65$  Jahre) lagen keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Skalen vor.

#### 4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Für prä-/perimenopausale Patientinnen gab es keine interagierenden Subgruppen für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse – Postmenopausale Patientinnen

Subgruppe	Ausprägung	Abemaciclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI], p-Wert <sup>1</sup>
		n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>2</sup>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Vorangegangene endokrine Therapie	Ja	58/224 (25,9)	NE [NE;NE]	10/114 (8,8)	NE [NE;NE]	3,11 [1,59;6,09], <0,001
	Nein	33/146 (22,6)	NE [NE;NE]	12/66 (18,2)	NE [NE;NE]	1,07 [0,55;2,08], 0,924
Datenschnitt: 14.02.2017						
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht						

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es Effektmodifikation durch die Subgruppe vorangegangene endokrine Therapie. Dabei zeigte sich in der Subgruppe mit vorangegangener endokriner Therapie ein signifikanter Effekt zugunsten von Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 3,11 [1,59;6,09],  $p<0,001$ ) während bei Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,07 [0,55;2,08],  $p=0,924$ ).

#### Fazit

Dort wo Effektmodifikation festgestellt wurde, war diese nur quantitativer Art, d. h. Effektschätzer in den verschiedenen Subgruppen unterschieden sich nur in ihrem Ausmaß. Qualitative Interaktion, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in

unterschiedliche Richtung zeigen, wurde bei keinem Endpunkt festgestellt. Somit ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild.

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

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie MONARCH-2 herangezogen. Diese vergleicht die Intervention Abemaciclib+Fulvestrant gegen Placebo+Fulvestrant. Hier werden sowohl die Gesamtpopulation der Studie, als auch die Subpopulationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen betrachtet, wobei die beiden Subpopulationen im Falle von vorliegender Heterogenität nochmal getrennt nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere Metastasen) analysiert werden.

Für die Subgruppen werden nur die Ergebnisse zusammengefasst, die fazitrelevant sind. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 ausgeführt, waren die identifizierten Effektmodifikationen nur quantitativer Natur. Qualitative Interaktion, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, wurde bei keinem Endpunkt festgestellt. Somit ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild und es lagen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten Chemotherapie
  - Symptomatik:
    - Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30
    - Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23
    - mBPI-sf

- Gesundheitszustand:
  - ECOG-PS
  - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Funktionsskalen, Skala globaler Gesundheitszustand des EORTC-QLQ-C30
  - Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23
- Unerwünschte Ereignisse

### **Gesamtüberleben**

Zum aktuellen Datenschnitt 14.02.2017 hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 133 Todesfälle (85 [19%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 48 [22%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet. Damit war die geplante Anzahl an Ereignissen für die zweite Interimanalyse des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht, weswegen die Daten als unreif anzusehen sind.

In der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen betrug die mediane Überlebenszeit unter Placebo+Fulvestrant 24,20 Monate und war unter Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,34;0,849],  $p=0,006$ ) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

In allen weiteren betrachteten Populationen (Gesamtpopulation, prä-/perimenopausal, postmenopausal, postmenopausale Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Progressionsfreies Überleben**

Die mediane Zeit bis zur Progression bzw. zum Tod betrug in der Gesamtpopulation unter Abemaciclib+Fulvestrant 16,44 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 9,27 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,55 [0,45;0,68],  $p<0,001$ ). Auch in der Subpopulation der prä-/perimenopausalen Patientinnen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26;0,75],  $p=0,002$ ). In der Population der postmenopausalen Patientinnen betrug die mediane Zeit bis zur Progression/Tod unter Abemaciclib+Fulvestrant 15,02 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 8,71 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,46;0,73],  $p<0,001$ ).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen den Effekt. In der Gesamtpopulation war unter Abemaciclib+Fulvestrant der Anteil an Patientinnen mit objektivem Ansprechen gemäß

RECIST Version 1.1 etwa doppelt so hoch wie unter Placebo+Fulvestrant (35% vs. 16%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (RR [95%-KI]: 2,18 [1,58;3,02],  $p < 0,0001$ ). Dieser Vorteil zeigte sich auch in den Subpopulationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen (2,26 [1,15;4,45],  $p = 0,0183$ ) und der postmenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 2,18 [1,51;3,16],  $p < 0,0001$ ).

Die klinische Nutzenrate war unter Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation mit 72% ebenfalls höher als unter Placebo+Fulvestrant (56%), und der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (RR [95%-KI]: 1,29 [1,13;1,47],  $p = 0,0001$ ). Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,34 [1,16;1,56],  $p = 0,0001$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,89;1,43],  $p = 0,3251$ ).

Die Krankheitskontrollrate war unter Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation mit 83% ebenfalls höher als unter Placebo+Fulvestrant (76%), und der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (RR [95%-KI]: 1,09 [1,01;1,19],  $p = 0,0376$ ). Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,12 [1,02;1,23],  $p = 0,0233$ ). Dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,86;1,20],  $p = 0,8462$ ).

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

In der Gesamtpopulation betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis unter Abemaciclib+Fulvestrant 23,05 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 20,71 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60;0,995],  $p = 0,045$ ) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Patientinnen lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Für die Gesamtpopulation betrug die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Fulvestrant 23,9 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 19,17 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,73 [0,58;0,93],  $p = 0,009$ ) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie betrug in der Population der postmenopausalen Patientinnen unter Abemaciclib+Fulvestrant 22,72 Monate und unter Placebo+Fulvestrant 19,23 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99],  $p = 0,039$ ) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für prä-/perimenopausale Patientinnen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (HR [95%-KI]: 0,64 [0,36;1,14],  $p = 0,125$ ).

## Symptomatik

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

Die Skala Appetitlosigkeit des EORTC-QLQ-C30 zeigte einen Vorteil von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47;0,94], p=0,025). Bezüglich der Skala Fatigue zeigten sich Vorteile von Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94], p=0,011) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61;0,99], p=0,040). Hinsichtlich der Skalen finanzielle Schwierigkeiten bzw. Schlaflosigkeit lagen jeweils Vorteile von Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,68 [0,52;0,89], p=0,005 bzw. 0,70 [0,55;0,91], p=0,006), in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,53;0,96], p=0,024 bzw. 0,74 [0,56;0,98], p=0,034) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen vor (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37;0,77], p=0,001 bzw. 0,60 [0,42;0,86], p=0,006). Des Weiteren zeigten sich hinsichtlich der Skala Verstopfung Vorteile durch Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54;0,92], p=0,009), in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,91], p=0,023) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38;0,79], p=0,001). Die Skala Schmerz zeigte Vorteile von Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47;0,76], p<0,001) und bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47;0,79], p<0,001)).

Lediglich in der Skala Diarrhö zeigten sich Nachteile von Abemaciclib+Fulvestrant; dies in allen betrachteten Populationen: Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 2,02 [1,56;2,60], p<0,001), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 2,51 [1,37;4,61], p=0,003) sowie bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,96 [1,47;2,60], p<0,001).

Im EORTC-QLQ-BR23 zeigten sich bei den beiden Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich jeweils Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,65 [0,51;0,83], p<0,001 bzw. 0,69 [0,52;0,92], p=0,012) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53;0,88], p=0,004 bzw. 0,72 [0,53;0,999], p=0,048). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte einen Vorteil in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,31;0,99], p=0,044). In der Skala Belastung durch Haarausfall war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich des mBPI-sf war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf in der Gesamtpopulation unter Abemaciclib+Fulvestrant mit 13,74 Monate etwas länger als unter Placebo+Fulvestrant

(9,44 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,90 [0,71;1,15],  $p=0,419$ ). Auch für prä-/perimenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,57;1,92], 0,890) sowie für postmenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,68;1,16], 0,373) lagen keine statistischen Unterschiede vor.

### **Gesundheitszustand**

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

Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf  $\geq 2$  trat in beiden Behandlungsarmen nur bei einem geringen Patientenanteil auf (Abemaciclib+Fulvestrant 10% im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant 13%). In der Gesamtpopulation gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,72 [0,45;1,15],  $p=0,171$ ). Auch in den Populationen prämenopausaler (HR [95%-KI]: 0,18 [0,01;1,00],  $p=0,018$ ) und postmenopausaler Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50;1,36],  $p=0,442$ ) war dies der Fall.

Bei der VAS des EQ-5D zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Neben der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,94],  $p=0,014$ ) ließen sich die Vorteile auch in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,89],  $p=0,018$ ) beobachten. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine weitere Analyse unter Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung zeigte die Vorteile in denselben Populationen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Im QLQ-C30 zeigten sich hinsichtlich der Skala kognitive Funktion Vorteile von Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,90],  $p=0,004$ ), in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,96],  $p=0,023$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,38;0,72],  $p<0,001$ ). Bei den Skalen emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile von Abemaciclib+Fulvestrant in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99],  $p=0,039$  bzw. 0,66 [0,52;0,85],  $p=0,001$ ) und in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]:

0,35 [0,18;0,71],  $p=0,002$  bzw. 0,32 [0,17;0,61],  $p<0,001$ ). Außerdem zeigten sich bezüglich der Skala Rollenfunktion Vorteile in der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,71 [0,57;0,90],  $p=0,004$ ), in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,30;0,93],  $p=0,024$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,98],  $p=0,036$ ).

In der Funktionsskala sexuelle Aktivität des QLQ-BR23 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen HR [95%-KI]: 0,57 [0,39;0,82],  $p=0,003$ ). Ein Nachteil von Abemaciclib+Fulvestrant zeigte sich lediglich in der Skala Körperbild und auch nur in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen (HR [95%-KI]: 2,61 [1,09;6,25],  $p=0,027$ ). In den anderen Skalen des QLQ-BR23 (Zukunftsperspektive, Freude an Sex) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für die Gesamtpopulation gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,74 [2,29;3,27],  $p<0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in den Subpopulationen (prä-/perimenopausal: HR [95%-KI]: 2,99 [1,90;4,70],  $p<0,001$ ; postmenopausal: HR [95%-KI]: 2,77 [2,27;3,37],  $p<0,001$ ). Zu berücksichtigen ist, dass auch im Placebo+Fulvestrant-Arm praktisch fast jede Patientin ein unerwünschtes Ereignis hatte (98,6% im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm im Vergleich zu 89,2% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,01 [1,29;3,15],  $p=0,002$ ). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei der Gruppe der prä-/perimenopausal Frauen (HR [95%-KI]: 2,19 [0,46;10,41],  $p=0,313$ ), jedoch in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,97 [1,24;3,14],  $p=0,004$ ).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 3,66 [2,72;4,91],  $p<0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in den Subpopulationen (prä-/perimenopausal: HR [95%-KI]: 5,64 [2,54;12,55],  $p<0,001$ ; postmenopausal: HR [95%-KI]: 3,34 [2,43;4,59],  $p<0,001$ ).

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für einen Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,63 [1,17;5,90],  $p=0,015$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 2,32 [1,03;5,23],  $p=0,036$ ). Dagegen war in den Subpopulationen prä-/perimenopausale Patientinnen (RR [95%-KI]: 4,18 [0,22;79,00],  $p=0,3401$ ) kein Unterschied zu sehen.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,84 [2,23;10,54],  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt zeigte sich auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 4,43 [2,03;9,65],  $p < 0,001$ ). Dagegen war in den Subpopulationen prä-/perimenopausale Patientinnen (RR [95%-KI]: 5,38 [0,30;97,41],  $p = 0,2552$ ) kein Unterschied zu sehen.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-70: 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 4-71: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Tabelle 4-75: 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 4-76: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Um das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante Zulassungsstudie MONARCH-2 vergleicht die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [22]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 [Symptomskalen] und mBPI-sf sowie Gesundheitszustand mittels ECOG-PS und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 [globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen] und EORTC-QLQ-BR23 [Funktionsskalen]), und unerwünschte Ereignisse abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und sie weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant mit Placebo anhand der Studie MONARCH-2 somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Hinweisen zu [108].

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

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

*den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

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

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

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

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

Der Zusatznutzen von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant wird auf Basis der direkt vergleichenden Zulassungsstudie MONARCH-2 abgeleitet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden betrachtet:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik:
    - EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen
    - EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen
    - mBPI-sf
  - Gesundheitszustand:
    - ECOG-PS
    - EQ-5D VAS

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
  - EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch
    - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs berücksichtigt, die gemäß Zulassung<sup>17</sup> für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage kommen (AWG B). Es handelt sich bei AWG B um eine neue bzw. zusätzliche Therapieoption für die Behandlung eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadiums.

Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant durchgeführt. Die Ergebnisse, die hierfür herangezogen werden, basieren auf der Zulassungsstudie MONARCH-2, die Abemaciclib+Fulvestrant mit Placebo+Fulvestrant vergleicht. Wie zu Beginn ausführlich in Abschnitt 4.2.1 erläutert, ist Fulvestrant sowohl für postmenopausale als auch prä-/perimenopausale Patientinnen eine adäquate ZVT. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zudem bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug auf die Vorbehandlung mit Antiöstrogenen vorgenommen. Entsprechend der Leitlinien sowie der Therapie- und Versorgungssituation ist es sachgerecht, Patientinnen auch nach einer Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer mit Fulvestrant zu behandeln.

---

<sup>17</sup> Abemaciclib (Verzenios®) ist zugelassen für die Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

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

Der Zusatznutzen wird für prä-/perimenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und postmenopausale Frauen basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-78 auf Endpunktebene abgeleitet. Die Subpopulationen nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen und andere) werden im Folgenden nur dann gesondert aufgeführt, wenn eine signifikante Heterogenität vorliegt.

Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 14.02.2017 (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-78: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,73 [0,27;1,96], 0,528 Median: NE vs. NE Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,87 [0,59;1,28], 0,479 Median: NE vs. NE Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,54 [0,34;0,849], 0,006 Median: NE vs. 24,20 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß erheblich  Ergebnissicherheit: Hinweis
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,45 [0,26;0,75], 0,002 Median: NE vs. 10,52 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,58 [0,46;0,73], <0,001 Median: 15,02 vs. 8,71 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich  <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß erheblich  Ergebnissicherheit: Hinweis
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,71 [0,38;1,31], 0,268 Median: NE vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,80 [0,60;1,04], 0,100 Median: 22,72 vs. 20,71 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,64 [0,36;1,14], 0,125 Median: NE vs. 18,90 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,76 [0,59;0,99], 0,039 Median: 22,72 vs. 19,23 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering  Ergebnissicherheit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,69 [0,38;1,27], 0,236 Median: 26,66 vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,82 [0,62;1,10], 0,192 Median: NE vs. 26,76 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup>		
Appetitlosigkeit	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,66 [0,34;1,27], 0,211 Median: 26,30 vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,88 [0,67;1,15], 0,342 Median: 18,64 vs. 16,67 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,67 [0,47;0,94], 0,025 Median: 19,63 vs. 14,50 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering  Ergebnissicherheit: Hinweis
Diarrhö	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 2,51 [1,37;4,61], 0,003 Median: 3,75 vs. 19,56 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 1,96 [1,47;2,60], <0,001 Median: 12,95 vs. 19,92 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT  <u>Postmenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT  Ergebnissicherheit: Hinweis
Dyspnoe	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,59 [0,32;1,10], 0,092 Median: 26,30 vs. 17,33 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 1,04 [0,78;1,39], 0,763 Median: 17,98 vs. 19,56 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
Fatigue	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,68 [0,39;1,20], 0,176 Median: 20,61 vs. 15,16 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,78 [0,61;0,99], 0,040 Median: 16,11 vs. 11,15 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering  Ergebnissicherheit: Hinweis
Finanzielle Schwierigkeiten	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,61 [0,30;1,24], 0,167 Median: 26,66 vs. 17,36 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,71 [0,53;0,96], 0,024 Median: 22,72 vs. 19,56 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,54 [0,37;0,77], 0,001 Median: 21,63 vs. 15,02 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich  Ergebnissicherheit: Hinweis
Verstopfung	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,43 [0,20;0,91], 0,023 Median: 26,66 vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,76 [0,57;1,02], 0,064 Median: 20,55 vs. 19,56 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,55 [0,38;0,79], 0,001 Median: 20,55 vs. 15,02 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich  Ergebnissicherheit: Hinweis

<b>Endpunkt in der Studie MONARCH-2</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant</b>	<b>Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Schlaflosigkeit	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,63 [0,35;1,14], 0,121 Median: 23,28 vs. 17,36 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,74 [0,56;0,98], 0,034 Median: 19,53 vs. 19,46 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,60 [0,42;0,86], 0,006 Median: 20,02 vs. 16,77 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Ergebnissicherheit: Hinweis
Übelkeit und Erbrechen	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 1,19 [0,56;2,53], 0,649 Median: 26,66 vs. NE Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,80 [0,62;1,04], 0,098 Median: 19,13 vs. 16,67 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,64 [0,34;1,20], 0,162 Median: 25,84 vs. 15,16 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,61 [0,47;0,79], <0,001 Median: 20,25 vs. 13,97 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Ergebnissicherheit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup>		
Symptome im Armbereich	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,57 [0,31;1,04], 0,061 Median: 23,61 vs. 17,46 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,68 [0,53;0,88], 0,004 Median: 18,25 vs. 15,45 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Ergebnissicherheit: Hinweis
Symptome im Brustbereich	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,64 [0,31;1,33], 0,229 Median: 26,30 vs. 22,16 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,72 [0,53; 0,999], 0,048 Median: 22,88 vs. 20,02 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering Ergebnissicherheit: Hinweis

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen der system. Therapie	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,55 [0,31;0,99], 0,044 Median: 22,62 vs. 13,84 Monate  <u>Postmenopausal:</u> HR: 1,04 [0,80;1,36], 0,754 Median: 17,06 vs. 16,67 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering Ergebnissicherheit: Hinweis <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Belastung durch Haarausfall	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,51 [0,20;1,26], 0,136 Median: 14,60 vs. 11,47 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 1,17 [0,82;1,68], 0,396 Median: 13,91 vs. 13,08 Monate Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen, postmenopausal viszerale Metastasen und postmenopausal andere Metastasen: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 1,05 [0,57;1,92], 0,890 Median: 15,95 vs. 11,41 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,89 [0,68;1,16], 0,373 Median: 13,74 vs. 9,34 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand:		
ECOG-PS	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,12 [0,01;1,00], 0,018 <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,82 [0,50;1,36], 0,442	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,46 [0,23;0,89], 0,018 Median: 26,30 vs. 17,36 Monate  <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,81 [0,63;1,04], 0,100 Median: 16,77 vs. 14,76 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Ergebnissicherheit: Hinweis <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,49 [0,25;0,96], 0,034 Median: 26,30 vs. 17,36 Monate  <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,81 [0,63;1,04], 0,096 Median: 16,90 vs. 14,76 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering Ergebnissicherheit: Hinweis <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup>		
Globaler Gesundheitsstatus	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,63 [0,33;1,20], 0,154 Median: 25,84 vs. 17,36 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,90 [0,70;1,16], 0,410 Median: 16,67 vs. 16,60 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,68 [0,40;1,16], 0,149 Median: 18,25 vs. 15,16 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,75 [0,58;0,96], 0,023 Median: 17,42 vs. 13,97 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,52 [0,38;0,72], <0,001 Median: 17,42 vs. 12,66 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Ergebnissicherheit: Hinweis
Emotionale Funktion	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,35 [0,18;0,71], 0,002 Median: 26,30 vs. 17,36 Monate  <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,89 [0,67;1,18], 0,426 Median: 18,77 vs. 19,40 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Ergebnissicherheit: Hinweis <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Körperliche Funktion	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,32 [0,17;0,61], <0,001 Median: 26,66 vs. 15,16 Monate  <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,77 [0,58;1,01], 0,061 Median: 19,53 vs. 16,70 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Ergebnissicherheit: Hinweis <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,53 [0,30;0,93], 0,024 Median: 22,06 vs. 16,80 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,76 [0,59;0,98], 0,036 Median: 17,06 vs. 13,87 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering <u>Postmenopausal:</u> Zusatznutzen, Ausmaß gering Ergebnissicherheit: Hinweis

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,73 [0,39;1,35], 0,312 Median: 21,80 vs. 17,36 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,85 [0,66;1,10], 0,227 Median: 17,92 vs. 16,64 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>1</sup>		
Körperbild	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,60 [0,31;1,14], 0,113 Median: 25,84 vs. 17,36 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,96 [0,73;1,28], 0,808 Median: 19,40 vs. 19,40 Monate <u>Postmenopausal andere Metastasen:</u> HR: 2,61 [1,09;6,25], 0,027 Median: 18,64 vs. 15,02 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal viszerale Metastasen: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal andere Metastasen:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Ergebnissicherheit: Hinweis
Zukunftsperspektive	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,80 [0,39;1,67], 0,551 Median: NE vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,96 [0,70;1,32], 0,813 Median: 21,21 vs. 20,02 Monate Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen, postmenopausal viszerale Metastasen und postmenopausal andere Metastasen: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt
Freude an Sex	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,50 [0,22;1,19], 0,111 Median: 19,92 vs. 11,47 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,93 [0,65;1,34], 0,708 Median: 13,91 vs. 12,66 Monate	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt

<b>Endpunkt in der Studie MONARCH-2</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant</b>	<b>Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Sexuelle Aktivität	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 0,91 [0,47;1,76], 0,777 Median: 22,68 vs. 19,23 Monate <u>Postmenopausal:</u> HR: 0,84 [0,61;1,14], 0,257 Median: 20,32 vs. 20,02 Monate <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> HR: 0,57 [0,39;0,82], 0,003 Median: 20,32 vs. 16,67 Monate  Teilpopulationen postmenopausal nur Knochenmetastasen und postmenopausal andere: Kein signifikanter Unterschied	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal viszerale Metastasen:</u> Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Ergebnissicherheit: Hinweis
<b><i>Unerwünschte Ereignisse</i></b>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 2,19 [0,46;10,41], 0,313 <u>Postmenopausal:</u> HR: 1,97 [1,24;3,14], 0,004	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Ergebnissicherheit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 5,64 [2,54;12,55], <0,001 <u>Postmenopausal:</u> HR: 3,34 [2,43;4,59], <0,001	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT <u>Postmenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Ergebnissicherheit: Hinweis
<b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 4,18 <sup>2</sup> [0,22;79,00], 0,340 <u>Postmenopausal:</u> HR: 2,32 [1,03;5,23], 0,036	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt <u>Postmenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Ergebnissicherheit: Hinweis

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Population, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> HR: 5,38 <sup>2</sup> [0,30;97,41], 0,255  <u>Postmenopausal:</u> HR: 4,43 [2,03;9,65], <0,001	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Kein Zusatznutzen belegt  <u>Postmenopausal:</u> Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT  Ergebnissicherheit: Hinweis
Datenschnitt: 14.02.2017 <sup>1</sup> Eine Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt <sup>2</sup> Relatives Risiko. Für Populationen ohne Ereignis in einer Behandlungsgruppe wurde das RR mit Haldane-Korrektur (addieren von 0,5 zu jedem Zellenwert) berechnet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; Vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

## Mortalität:

### Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (14.02.2017) hatten sich in den beiden Behandlungsarmen insgesamt 133 Todesfälle (85 [19%] unter Abemaciclib+Fulvestrant und 48 [22%] unter Placebo+Fulvestrant) ereignet. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Bisher zeigt sich bei der Gesamtpopulation sowie der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen und der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt noch kein signifikanter Effekt, da die geplante Anzahl an Ereignissen für das Gesamtüberleben noch nicht erreicht war, sind gemäß Protokoll weitere Analysen geplant.

Wie bereits zuvor beschrieben, hat die Art der Metastasierung bzw. die Art der Erkrankung Einfluss auf die Prognose der Brustkrebspatientinnen: Während Patientinnen, bei denen lediglich die Knochen von Fernmetastasen betroffen sind, noch einen vergleichsweise günstigen Krankheitsverlauf haben [3], weisen Patientinnen mit viszerale Metastasen eine schlechte Prognose auf [10,12-13] und das Risiko, einen Progress zu erleiden, ist bei diesen Patientinnen stark erhöht [16]. Diese Annahmen werden durch einen durchgeführten Heterogenitätstest bei den postmenopausalen Patientinnen für das Merkmal Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) für den Endpunkt Gesamtüberleben bestätigt: Der Heterogenitätstest ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subpopulationen mit viszerale Metastasen, mit nur Knochenmetastasen und mit anderen Metastasen ( $p=0,004$ ).

Die Patientengruppe mit viszerale Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,54 [0,34;0,849],  $p=0,006$ ). Dabei war die mediane Überlebenszeit im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm noch nicht erreicht, während sie für Placebo+Fulvestrant 24,20 Monate betrug.

Patientinnen mit viszerale Metastasen gelten derzeit als schwer therapierbar und haben somit eine deutlich schlechtere Prognose ihres Krankheitsverlaufs [10,12]. Der durch Abemaciclib+Fulvestrant erreichte Vorteil gegenüber Placebo+Fulvestrant entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Überlebens für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen in der MONARCH-2-Studie.

Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (14.02.2017) lässt sich in der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen und der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt kein Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben quantifizieren. Für postmenopausale Frauen mit viszerale Metastasen dagegen ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

#### **Morbidität:**

##### ***Progressionsfreies Überleben***

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist von hoher Relevanz für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: In einer von Lilly initiierten Patientenpräferenzstudie wurde von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (n=104) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens als wichtiger eingestuft als das Auftreten von Nebenwirkungen. Die wichtigsten Aspekte für die Therapieentscheidung waren neben der gewonnen Lebenszeit und der gewonnen Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die körperliche Beweglichkeit und Mobilität [55]. 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 [56].

Auch die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als vorteilhaft für den Patienten [23,26]. Für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen zeigte sich in der MONARCH-2-Studie in der finalen Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26;0,75],  $p=0,002$  bzw. HR [95%-KI]: 0,58 [0,46;0,73],  $p<0,001$ ). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war für prä-/perimenopausale Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht, unter Placebo+Fulvestrant betrug die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens für prä-/perimenopausale Patientinnen 10,52 Monate. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug bei postmenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm 15,02 Monate im Vergleich zu 8,71 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm.

Aus dem statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben ergibt sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression; Für prä-/perimenopausale Patientinnen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression. Der statistisch signifikante Vorteil für postmenopausale Patientinnen insgesamt wird in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse (Ergebnisse zur Tumorbewertung) bestätigt. Für prä-/perimenopausale Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der objektiven Ansprechrates. In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

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

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

In Situationen, in denen das Gesamtüberleben nicht verlässlich bestimmt werden kann oder die Progression nicht auf einer objektiv messbaren Tumoraktivität (sogenannte progressionsfreie Überleben 2) basiert, wird von der EMA eine Bestimmung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (oder Tod) empfohlen [32]. Hiermit kann ein eventueller negativer Einfluss der experimentellen Therapie auf die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von Folgetherapien bzw. auf das Gesamtüberleben ausgeschlossen werden. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht.

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

Weder für prä-/perimenopausale Patientinnen, noch für postmenopausale Patientinnen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie festgestellt werden (postmenopausale Patientinnen HR [95%-KI]: 0,80 [0,60;1,04],  $p=0,100$  und prä-/perimenopausal HR:0,71 [0,38;1,31],  $p=0,268$ ). Die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten folgenden Therapielinie war für prä-/perimenopausale Patientinnen unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant noch nicht erreicht. Unter Placebo+Fulvestrant betrug die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten folgenden Therapielinie für prä-/perimenopausale Patientinnen 19,23 Monate. Für postmenopausale Patientinnen betrug die mediane Dauer der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm 22,72 Monate im Vergleich zu 20,71 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm.

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie kann für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT abgeleitet werden.

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

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität verbunden sein kann [131-132]. Bei Behandlung mit den von den Leitlinien für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs u. a. empfohlenen Anthrazyklinen und Taxanen treten gehäuft hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf [2-4,133-135]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann [133,135]. Bei einer Befragung bewerteten Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien eine erfolgte Chemotherapie als eine der schlimmsten durch die Erkrankung verursachten Erfahrungen [136]. Gerade bei intravenös verabreichten Chemotherapien sind häufige Krankenhausaufenthalte notwendig, die für die Patientinnen eine zusätzliche große Belastung darstellen. Die Lebensqualität wird durch ein Gefühl der Abhängigkeit und den Verlust der Selbstkontrolle gemindert [137]. Folglich ist eine Verlängerung des Zeitraumes bis eine solche Therapie verordnet wird für die Patientin von

großer Relevanz, da das Risiko für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen reduziert wird.

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,99], p=0,039) war statistisch signifikant für den Abemaciclib+Fulvestrant-Arm; bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil. Für prä-/perimenopausale sowie postmenopausale Patientinnen im Allgemeinen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie, dennoch zeigt sich ein Trend zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant.

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

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

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

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

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

### **Symptomatik**

Symptome sind für den Patienten direkt erfahrbar und demnach per Definition patientenrelevant. Im fortgeschrittenen Stadium des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein primäres Therapieziel [3].

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik (definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache) unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigten sich vor allem Vorteile; allerdings sind auch Nachteile zu verzeichnen.

Bei den Symptomskalen des QLQ-C30 Appetitlosigkeit, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit und Schmerz ergaben sich insgesamt statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Nur in der Skala Diarrhö des QLQ-C30-Fragebogen wurde ein Unterschied zugunsten von Placebo+Fulvestrant beobachtet.

Die Skala Appetitlosigkeit (EORTC-QLQ-C30) zeigte in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47;0,94],  $p=0,025$ ). Bezüglich der Skala Fatigue (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61;0,99],  $p=0,040$ ). Bei den Skalen finanzielle Schwierigkeiten bzw. Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30) zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,53;0,96],  $p=0,024$  bzw. 0,74 [0,56;0,98],  $p=0,034$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37;0,77],  $p=0,001$  bzw. 0,60 [0,42;0,86],  $p=0,006$ ). Hinsichtlich der Skala Verstopfung (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,91],  $p=0,023$ ) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38;0,79],  $p=0,001$ ). Die Skala Schmerz (EORTC-QLQ-C30) zeigte Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47;0,79],  $p<0,001$ ).

In der Skala Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) ergaben sich Nachteile zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen (HR [95%-KI]: 2,51 [1,37;4,61],  $p=0,003$ ) und postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,96 [1,47;2,60],  $p<0,001$ ).

Bei den Skalen Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich des (EORTC-QLQ-BR23) zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53;0,88],  $p=0,004$  bzw. 0,72 [0,53;0,999],  $p=0,048$ ). Die Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23) ergab einen Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,31;0,99],

p=0,044). In der Skala Belastung durch Haarausfall war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf für prä-/perimenopausale Patientinnen sowie für postmenopausale Patientinnen statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend ergab sich lediglich in einer Skala (EORTC-QLQ-C30 Diarrhö) ein Nachteil für prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen. Dem gegenüber standen mehrere Vorteile für die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant: Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen ergab sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der EORTC-QLQ-C30 Skala Verstopfung, bei postmenopausalen Patientinnen gesamt ergaben sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in den EORTC-QLQ-C30 Skalen Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Schmerz, bei postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen in den Skalen Appetitlosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit.

Zudem ergaben sich bei postmenopausalen Patientinnen in zwei (Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in einer (Nebenwirkungen der systemischen Therapie) der vier Skalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

In der Skala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-sf konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, postmenopausale Patientinnen sowie postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von Symptomen der Erkrankung. Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung in einzelnen Skalen (EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit; EORTC-QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall) zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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

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

### ***Gesundheitszustand***

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [97]. Der ECOG-PS erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in sechs Kategorien. Auf Basis des daraus ermittelten Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst [97]. 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 [84,86,103-104].

Beim Endpunkt Gesundheitszustand (ECOG-PS, EQ-5D VAS) lagen in einzelnen Patientengruppen Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im EQ-5D VAS vor. Eine Verschlechterung des ECOG-PS von  $\geq 2$  zeigte sich in beiden Behandlungsarmen insgesamt nur bei wenigen Patientinnen (10% der Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und 13% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm). In den Populationen prä-/perimenopausaler (HR [95%-KI]: 0,18 [0,01;1,00],  $p=0,018$ ) und postmenopausaler Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,50;1,36],  $p=0,442$ ) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der VAS des EQ-5D zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (um 7 Punkte) zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Es ließ sich ein Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,89],  $p=0,018$ ) beobachten. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine alternative Analyse mit Verwendung einer 10-Punkte-Verschlechterung ergab hierzu konsistente Ergebnisse.

Der beobachtete Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant für die prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Für postmenopausale Patientinnen liegt kein Zusatznutzen vor.

In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für postmenopausale Patientinnen ergibt sich kein Zusatznutzen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des Brustkrebs eine wichtige Bedeutung zugemessen [3-4]. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden.

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

Bei den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. In der Skala globaler Gesundheitsstatus war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in keiner der betrachteten Populationen statistisch signifikant. Hinsichtlich der Skala kognitive Funktion zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,96], p=0,023) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,38;0,72], p<0,001). In den Teilpopulationen der postmenopausalen Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und anderen Metastasen waren die Unterschiede nicht signifikant. Bei den Skalen emotionale Funktion und körperliche Funktion zeigten sich jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,35 [0,18;0,71], p=0,002 bzw. 0,32 [0,17;0,61], p<0,001). Bezüglich der Skala Rollenfunktion zeigten sich Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,30;0,93], p=0,024) und in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59;0,98], p=0,036).

Bei den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 zeigte sich in der Funktionsskala sexuelle Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Population der postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen HR [95%-KI]: 0,57 [0,39;0,82], p=0,003; Bei der Population der postmenopausalen Patientinnen mit nur Knochenmetastasen und anderen Metastasen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor). Ein Nachteil von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant zeigte sich in den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 lediglich in der Skala Körperbild und hier auch nur in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen (HR [95%-KI]: 2,61 [1,09;6,25], p=0,027). In den anderen Skalen des QLQ-BR23 (Zukunftsperspektive, Freude an Sex) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigten sich für die fünf betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens für prä-/perimenopausale Patientinnen (emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion) und postmenopausale Patientinnen gesamt (kognitive Funktion, Rollenfunktion) sowie für postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen (kognitive Funktion) jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für die vier betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens ergaben sich Vorteile in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen für die Skala sexuelle Aktivität und ein Nachteil in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen für die Funktionsskala Körperbild.

Bei postmenopausalen Patientinnen gesamt zeigt sich der Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen zeigt sich dieser Vorteil unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Abgesehen von den Subpopulationen nach Art der Erkrankung in einzelnen Skalen (EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion; EORTC-QLQ-BR23 Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Aktivität) zeigte sich in den Subgruppenauswertungen kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

#### *Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität:*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich bei postmenopausalen Patientinnen gesamt gemäß AM-NutzenV in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

#### **Unerwünschte Ereignisse:**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei 22,4% der behandelten Patientinnen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und bei 10,8% der behandelten Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm bei der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in den Analysen der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis keine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (HR [95%-KI]: 2,19 [0,46;10,41], p=0,313), jedoch in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,97 [1,24;3,14], p=0,004).

Bei insgesamt 62,6% der mit Abemaciclib+Fulvestrant behandelten Patientinnen wurde ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE-Grad von  $\geq 3$  beobachtet; unter Placebo+Fulvestrant waren es 23,8% der Patientinnen. Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich in den Analysen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm für prä-/perimenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 5,64 [2,54;12,55],  $p < 0,001$ ) und postmenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]: 3,34 [2,43;4,59],  $p < 0,001$ ) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für postmenopausale Patientinnen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für einen Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,32 [1,03;5,23],  $p = 0,036$ ). Dagegen war bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (RR [95%-KI]: 4,18 [0,22;79,00],  $p = 0,3401$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen.

Im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm ergab sich für postmenopausale Patientinnen gegenüber dem Placebo+Fulvestrant-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,43 [2,03;9,65],  $p < 0,001$ ). Dagegen war bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 5,38 [0,30;97,41],  $p = 0,2552$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen.

In den Subgruppenauswertungen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

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

Insgesamt war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis bei allen betrachteten Patientengruppen im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant gegenüber dem Vergleichsarm erhöht. Bei postmenopausalen Patientinnen war zudem das Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis signifikant höher als im Vergleichsarm. In allen betrachteten Patientengruppen war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ebenfalls signifikant erhöht. Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm bei postmenopausalen Patientinnen häufiger auf als im Vergleichsarm.

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

Durch die für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführten Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden insbesondere solche erfasst, die früh im Rahmen einer Therapie auftreten; hierbei handelt es sich häufig um

unerwünschten Ereignisse, die nicht von langer Dauer sind (z. B. Diarrhö). Die dargestellten Nachteile müssen demnach nicht notwendigerweise eine dauerhafte Belastung für die Patientin bedeuten. Auch zeigt sich trotz der erhöhten Toxizität keine Beeinträchtigung der Lebensqualität, diese besserte sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

### Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung zur Behandlung von postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B) [1]. Die Therapie dieser Patientinnen ist i. d. R. palliativer Natur [2-4].

Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen (siehe Tabelle 4-79) lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für prä-/perimenopausale Patientinnen

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
<p><b>Morbidität:</b></p> <p>Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 7 Punkte Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 10 Punkte Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Morbidität:</b></p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Diarrhoe Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b></p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 körperliche Funktion Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b></p> <p>-</p>

Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten	Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten
EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> -	<b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$ Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> -	<b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> -
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala	

Für postmenopausale Patientinnen insgesamt und darunter für die Patientinnen mit viszerale Metastasen im Besonderen lassen sich in der Gesamtschau der Ergebnisse deutliche Vorteile erkennen (Tabelle 4-80). Beim Endpunkt Gesamtüberleben wurde für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen ein erheblicher statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant deutlich. Hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte ergaben sich für postmenopausale Frauen insgesamt in mehreren Endpunkten signifikante Vorteile (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik). Für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen zeigte sich ein deutlich positiver Effekt der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant in allen Morbiditätsendpunkten. Die Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant hatte für postmenopausale Patientinnen insgesamt und besonders deutlich für Patientinnen mit viszerale Metastasen auch positive Effekte auf die Lebensqualität. Bei prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen, zeigte sich unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant eine höhere Belastung in Form unerwünschter Ereignisse. Für diesen Endpunkt wird ein geringerer Nutzen der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant abgeleitet. Diese Nebenwirkungen sind allerdings bekannt, meist gut therapierbar und treten i. d. R. nur vorübergehend auf. Für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen insgesamt lässt sich so in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Die schwer zu behandelnde Gruppe der Patientinnen mit viszerale Metastasen innerhalb dieser Population profitierte in der Studie MONARCH-2 am deutlichsten von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant; für diese Population wird daher ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-80: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen

<b>Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>	<b>Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>
<p><b>Mortalität (postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen):</b>            Endpunkt: Gesamtüberleben            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Mortalität:</b>            -</p>
<p><b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen):</b>            Endpunkt: Progressionsfreies Überleben            Ausmaß: Erheblich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Fatigue            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Schlaflosigkeit            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Schmerz            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Armbereich            Ausmaß: Beträchtlich            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis  <b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen):</b>            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten            Ausmaß: Gering            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Morbidität (postmenopausale Patientinnen):</b>            Endpunkt: Symptomatik            EORTC-QLQ-C30 Diarrhö            Ausmaß: Geringerer Nutzen            Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

<b>Zusatznutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>	<b>Geringerer Nutzen für Abemaciclib+Fulvestrant nach Endpunkten</b>
<p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Verstopfung Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Symptomatik EORTC-QLQ-C30 Schlaflosigkeit Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion Ausmaß: Gering</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-BR23 Sexuelle Aktivität Ausmaß: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen):</b> Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-BR23 Körperbild Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> -</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> -</p>	<p><b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:</b> Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><b>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen:</b> Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Ausmaß: Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität</p>	

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

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie MONARCH-2 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und das Studiendesign, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

Laut den aktuellen deutschen Leitlinien ist für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine endokrinbasierte Therapie in der Erstlinie die Therapie der Wahl. Eine Chemotherapie sollte nur nach mehreren Linien versagter endokriner Therapie erfolgen. Eine Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer endokrinen Therapie wird zusätzlich als Behandlungsmöglichkeit genannt [3-4].

Im klinischen Versorgungsalltag wird die endokrinbasierte Therapie individuell unter Berücksichtigung des Menopausenstatus, der Vortherapie und der Dauer des progressionsfreien Intervalls gewählt. Für die Therapie prä-/perimenopausaler Patientinnen sehen die Leitlinien ein Ausschalten der Ovarialfunktion kombiniert mit Tamoxifen vor [3-4]. Die endokrine Therapie kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden [3]. In Folgetherapie sollte die Patientin mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant, optional auch in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, behandelt werden [3-4]. Die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen sollte mit Aromatasehemmer oder Fulvestrant erfolgen. Des Weiteren ist eine Kombination von Letrozol mit einem CDK4/6-Inhibitor möglich [3]. In darauffolgenden Therapielinien werden ER-Antagonisten wie Fulvestrant oder (nicht-)steroidalen Aromatasehemmer empfohlen [3-4].

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

Die in die Studie MONARCH-2 eingeschlossenen Patientinnen wiesen zu 96,9% Metastasen auf, bei etwa einem Drittel waren mehr als drei Organe betroffen. Etwa die Hälfte der Patientinnen hatte viszerale Metastasen. Dies entspricht den Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) [14] und einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von europäischen Patientinnendaten (einschließlich Deutschland) [120]. Folglich können die in der Studie gewonnenen Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

In der Studie MONARCH-2 stammten 68,3% der Patientinnen aus Europa oder Nordamerika, 55,8% waren kaukasischer Herkunft bzw. weiß. Diese Ergebnisse werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar betrachtet.

Das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs liegt bei Frauen in Deutschland bei 64 Jahren [138]. Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen der MONARCH-2 betrug 60 Jahre und entsprach somit altersdemographisch der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland.

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

Die Mortalität ist eine, insbesondere in der Onkologie, patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [108] und G-BA [22] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die zugehörigen Ergebnisse aus der Studie MONARCH-2 sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Studie MONARCH-2 wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintritt). Anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurde die Tumorprogression den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Auch in der medizinischen Praxis wird das Therapieansprechen mit Hilfe bildgebender Verfahren erhoben, um eine Krankheitsprogression festzustellen. Zusätzlich erfolgte die Beurteilung über einen BICR mittels eines unabhängigen Komitees von Radiologen. Daher ist davon auszugehen, dass die Behandlung dem Versorgungsstandard in Deutschland entsprach. Grundsätzlich wird empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie häufig kein eindeutig interpretierbares Bild [71]. Die EMA empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie [32]. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht. Die Ergebnisse des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurden Chemotherapeutika verabreicht, die für den Versorgungskontext in Deutschland

gleichermaßen relevant sind. Folglich ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs wird in der Praxis wiederholt erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Probleme und Nebenwirkungen der Therapie identifizieren zu können. Die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 werden zur Erhebung der Symptomeinschätzung durch den Patienten verwendet [76,78-79]. Diese Fragebögen sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [80,84-88]. 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 [3]. Folglich sind die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen, EORTC-QLQ-BR23, mBPI-sf) grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-2 anhand der Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels ECOG-PS bzw. mittels EQ-5D VAS, erfasst. Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [97]. 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 [84,86,103-104]. Die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG Performance Status auf  $\geq 2$  und der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte werden für den Endpunkt Gesundheitszustand als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

Die Funktionsskalen der anerkannten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 wurden zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen [76,78-79]. Diese sind in der Onkologie und im Speziellen in der Indikation des fortgeschrittenen Brustkrebs als verlässliche Erhebungsinstrumente weit verbreitet [80,84-88]. Damit sind die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Laut IQWiG sind Nebenwirkungen eine patientenrelevante Zielgröße, die die unter einer Behandlung entstehende therapiebedingte Morbidität abbildet [108] und somit bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. In Deutschland findet die Erfassung therapiebedingter Nebenwirkungen im Rahmen einer ärztlichen Betreuung meist regelmäßig statt, um jederzeit eine Modifikation der Therapie zur optimalen Versorgung der Patienten gewährleisten zu können [3]. Daher sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-2 als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

**Fazit:**

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 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 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach vorangegangener endokrinbasierter Therapie	<u>Prä-/Perimenopausal:</u> Beträchtlich <u>Postmenopausal:</u> Beträchtlich <u>Postmenopausal mit viszeralen Metastasen:</u> Erheblich
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

---

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL)	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6-Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht [6-8]</li> <li>• Studienregistereinträge [117-119]</li> <li>• Publikation [116]</li> <li>• Post-hoc-Analysen [130]</li> </ul>

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Oktober 2018.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16-33.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
4. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
5. 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.
6. Eli Lilly and Company. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report. 2017.
7. Eli Lilly and Company. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report Addendum For Endocrine Therapy-Naive Advanced Breast Cancer. 2017.
8. Eli Lilly and Company. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor,

for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report Addendum Health Outcomes. 2017.

9. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res.* 2012;1(5):453-463.

10. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-514.

11. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-539M.

12. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(3):795-805.

13. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs.* 2011;22(9):933-939.

14. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast.* 2017;34:122-130.

15. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, et al. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:287-295.

16. Howell A, Robertson JF, Vergote I. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82(3):215-222.

17. Harb WA. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Manag Res.* 2015;7:37-46.

18. Chalasani P. Optimizing Quality of Life in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Treatment Options and Considerations. *Oncology.* 2017;93(3):143-156.

19. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(5):399-406.

20. AstraZeneca AB. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. März 2018.

21. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist. 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018) 2018. Aufgerufen am: 05.09.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1531/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2018-03-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1531/VerfO_2017-04-20_iK-2018-03-02.pdf).

23. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Oncology Working Party; 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar

unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).

24. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1 (Stand: 21. November 2011) 2011. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).

26. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Oncology Working Party; 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf).

27. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*. 2012;21(3):384-388.

28. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):815-822.

29. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*. 2014;19(6):608-615.

30. Forsythe A, Chandiwana D, Dolph M, Tremblay G, Monaco M. 254P Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib as first-line treatments for HR+, HER2– ABC. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_5):mdx365.017-mdx365.017.

31. Die forschenden Pharmaunternehmen. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2017.

32. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials: Oncology Working Party; 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf).

33. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline 2012. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).

34. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:137-147.

35. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939.

36. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-1280.

37. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2009;3(3):164-173.
38. 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.
39. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-160.
40. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*. 2014;23(2):158-164.
41. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist*. 2017;22(11):1292-1300.
42. 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.
43. 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.
44. Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):636-644.
45. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1404-1411.
46. Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(4):230-243.
47. Schmitter S, Holzerny P, Brock E, Günzel C, Ruckdäschel S. HTA Agencies Perspective on Progression-free-survival (PFS) (HT7). *ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria*. 2016.
48. Litière S, Isaac G, De Vries E, Bogaerts J, Chen AP, Dancey J, et al. Validation of RECIST 1.1 for use with cytotoxic agents and targeted cancer agents (TCA): Results of a RECIST Working Group analysis of a 50 clinical trials pooled individual patient database. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):2534-2534.
49. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20*. 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018.
50. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
51. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;59(3):271-278.
52. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: *ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii124-137.

53. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:viii11-19.
54. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. 262PPFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2– MBC. *Annals of Oncology.* 2017;28(suppl\_5):mdx365.025-mdx365.025.
55. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
56. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-609.
57. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1090-1098.
58. Smith ML, White CB, Railey E, Sledge GW, Jr. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):83-89.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können 2012. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2012-oder-frueher/brustkrebs-mit-metastasen-wie-frauen-auch-mit-einer-schweren-erkrankung-leben-koennen.2458.html>.
60. Adunlin G, Cyrus JW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):591-608.
61. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and therapy.* 2014;7:1101-1110.
62. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1987-1992.
63. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The Oncologist.* 2016;21(8):922-930.
64. Kundu MG, Acharyya S. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: Meta-analyses of published studies. *Contemporary clinical trials.* 2017;53:20-28.
65. Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer.* 2016;103(4):336-344.
66. Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Medical oncology (Northwood, London, England).* 2014;31(1):776.
67. Verma S, McLeod D, Batist G, Robidoux A, Martins IR, Mackey JR. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(1):25-35.

68. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3469-3474.
69. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):741-746.
70. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4562-4568.
71. Oronsky B, Carter CA, Reid TR, Scicinski J, Oronsky A, Lybeck M, et al. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. *Neoplasia.* 2015;17(9):716-722.
72. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2045-2047.
73. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1922-1923.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
75. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer.* 2015;121(11):1737-1746.
76. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.
77. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 1998;34(4):510-517.
78. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-2768.
79. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).2001. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
80. 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.
81. Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for R, Treatment of C. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 2007;25(32):5082-5086.
82. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative

assessment of patient-observer agreement. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(4):441-450.

83. Hjermsstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-1254.

84. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2016;8:293-303.

85. Krohe M, Hao Y, Lamoureux RE, Galipeau N, Globe D, Foley C, et al. Patient-Reported Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Review of Industry-Sponsored Clinical Trials. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2016;10(5775-BCBCR-Patient-Reported-Outcomes-in-Metastatic-Breast-Cancer:-A-Review-of-Ind.pdf):93-102.

86. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):e294-e304.

87. Kanatas A, Velikova G, Roe B, Horgan K, Ghazali N, Shaw RJ, et al. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori*. 2012;98(6):678-688.

88. Ong W, Schouwenburg MG, van Bommel AM, et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: The international consortium for health outcomes measurement (ichom) initiative. *JAMA Oncology*. 2016.

89. 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.

90. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144.

91. 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.

92. Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osoba D, editor. *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.

93. Cleeland CS. *The Brief Pain Inventory User Guide*. 2009.

94. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180-187.

95. 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. *The journal of supportive oncology*. 2011;9(2):72-78.

96. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults 2018. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.

97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-655.

98. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-775.

99. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2014;10(5):e335-341.
100. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-343.
101. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*. 1993;2(3):169-180.
102. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*. 2004;13(2):311-320.
103. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1193-1203.
104. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):577-589.
105. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
106. 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.
107. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) 1996. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf).
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf).
110. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 2010;1:80-92.
111. European Medicines Agency. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Step 5: Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics 1994. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf).
112. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU 2011. Aufgerufen am: 20.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?__blob=publicationFile).
113. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.

114. Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, Tozuka K, Inoue K, Horiguchi J, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index. *BMC Cancer*. 2017;17(1):354.
115. Osborne CK, Schiff R, Arpino G, Lee AS, Hilsenbeck VG. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *Breast*. 2005;14(6):458-465.
116. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884.
117. ClinicalTrials.gov. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2018. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107703?term=NCT02107703&rank=1>.
118. EU-CTR. 2013-004728-13 - Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer 2018. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004728-13/IT>.
119. ICTRP. NCT02107703 - Title: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2017. Aufgerufen am: 03.09.2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703>.
120. Kurosky SK, Mitra D, Zanotti G, Kaye JA. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clinical breast cancer*. 2017.
121. 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.
122. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-465.
123. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285-1291.
124. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/CHMP/398319/2017. Summary of opinion (post authorisation). Faslodex. 22 June. 2017.
125. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781-3787.
126. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).

127. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):637-649.
128. Pfizer Limited. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Hartkapseln. Februar 2018.
129. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. April 2018.
130. Eli Lilly and Company. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. I3Y-MC-JPBL Zusatzanalysen. 2018.
131. 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.
132. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):778-784.
133. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai 2014.
134. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2016.
135. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2016.
136. 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.
137. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):929-940.
138. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50. 2017. Aufgerufen am: 17.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c50\\_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1\\_cid390?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1_cid390?_blob=publicationFile).
139. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	10.898
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	28.907
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	11.804
4	1 or 2 or 3	28.924
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219).mp.	69
6	4 and 5	55

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.09.2018
Zeitsegment	1947 bis 31. August 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [139]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp metastatic breast cancer/ or exp breast carcinoma/ or exp breast tumor/ or exp breast cancer/ or exp breast adenocarcinoma/	489.512
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	660.181
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	580.986
4	1 or 2 or 3	669.944
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219).mp.	484
6	4 and 5	349
7	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.587.789
8	6 and 7	86

Datenbankname Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 03.09.2018

Zeitsegment 1946 bis heute

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-  
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [139].  
Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	266.896
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	441.999
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	348.398
4	1 or 2 or 3	445.406
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219).mp.	125
6	4 and 5	91
7	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	839.996
8	6 and 7	12

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 [Intervention]
<b>Treffer</b>	19

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	(breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219)
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma[Condition] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 [Intervention] AND All [Recruitment Status]
<b>Treffer</b>	24

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.09.2018
<b>Suchstrategie</b>	?Abemaciclib? [Textfelder] ODER ?Abemaciclib? [Active substance] ODER ?LY2835219? [Textfelder] ODER ?LY2835219? [Active substance] ODER ?LY-2835219? [Textfelder] ODER ?LY-2835219? [Active substance]
<b>Treffer</b>	7

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	19	18	1
EU-CTR	9	8	1
ICTRP	24	23	1
PharmNet.Bund	7	7	0
Summe	$\Sigma=59$	$\Sigma=56$	$\Sigma=3$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225</a>	Andere Intervention
(2)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133</a>	Keine RCT
(3)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490</a>	Keine RCT
(4)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621</a>	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020</a>	Keine RCT
(6)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946</a>	Andere Patientenpopulation
(7)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231</a>	Andere Patientenpopulation
(8)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004</a>	Andere Vergleichstherapie
(9)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566</a>	Anderer Publikationstyp
(10)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751</a>	Keine RCT
(11)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795</a>	Keine RCT
(12)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334</a>	Andere Intervention
(13)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725</a>	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(14)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530</a>	Andere Patientenpopulation
(15)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174</a>	Keine RCT
(16)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439</a>	Andere Patientenpopulation
(17)	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155997</a>	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838</a>	Andere Vergleichstherapie
<b>EU-CTR</b>			
(19)	2013-005548-27	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27</a>	Keine RCT
(20)	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18</a>	Andere Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(21)	2014-004010-28	A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28</a>	Keine RCT
(22)	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Mo.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75</a>	Andere Patientenpopulation
(23)	2015-003400-24	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physic.... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24</a>	Andere Patientenpopulation
(24)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 2 Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94</a>	Keine RCT
(25)	2016-000288-18	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18</a>	Andere Vergleichstherapie
(26)	2016-004362-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, .... EU-CTR. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26</a>	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
(27)	CTRI/2017/01/007695	Clinical Study of Abemaciclib in Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695</a>	Anderer Publikationstyp
(28)	CTRI/2017/10/010017	Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017</a>	Andere Patientenpopulation
(29)	DRKS00010829	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Anastrozole to Those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy With Abemaciclib in Combination With Anastrozole in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829</a>	Andere Patientenpopulation
(30)	EUCTR2015-003400-24	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES</a>	Andere Patientenpopulation
(31)	EUCTR2015-005156-94	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE</a>	Keine RCT
(32)	EUCTR2016-004362-26	A study to compare treatment after surgery of abemaciclib combined with standard endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with early stage breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE</a>	Andere Patientenpopulation
(33)	JPRN-JapicCTI-142614	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614</a>	Dublette zu NCT02107703

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(34)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225</a>	Andere Intervention
(35)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133</a>	Keine RCT
(36)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490</a>	Keine RCT
(37)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621</a>	Andere Patientenpopulation
(38)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020</a>	Keine RCT
(39)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946</a>	Andere Patientenpopulation
(40)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675231</a>	Andere Patientenpopulation
(41)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004</a>	Andere Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(42)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566</a>	Anderer Publikationstyp
(43)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751</a>	Keine RCT
(44)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795</a>	Keine RCT
(45)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334</a>	Andere Intervention
(46)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725</a>	Keine RCT
(47)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530</a>	Andere Patientenpopulation
(48)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174</a>	Keine RCT
(49)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439</a>	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>PharmNet.Bund</b>			
(50)	2012-003614-14	Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Patientenpopulation
(51)	2013-004662-33	JUNIPER: A Randomized Phase 3 Study of abemaciclib plus Best Supportive Care versus Erlotinib plus Best Supportive Care in Patients with Stage IV NSCLC with a Detectable KRAS Mutation Who Have Progressed After Platinum Based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Patientenpopulation
(52)	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Intervention
(53)	2014-004832-20	A Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib (LY2835219) versus Docetaxel in Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-based Chemotherapy. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Patientenpopulation
(54)	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy with Abemaciclib in Combination with Anastrozole in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(55)	2016-000288-18	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Vergleichstherapie
(56)	2016-004362-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Receptor 2-Negative, Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 03.09.2018]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Andere Patientenpopulation

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 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 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III- Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung vom 12.01.2015:</u> Die ursprüngliche Startdosis betrug 200 mg Abemaciclib pro Gabe, wurde jedoch mit dem Amendment vom 12. Januar 2015 auf 150 mg reduziert. Grund für die Dosisreduktion waren vorläufige Daten zur Sicherheit der MONARCH-2 sowie aktualisierte Daten zur Sicherheit von Patienten der Studien JPBA und JPBH. Vor diesem Amendment waren bereits (121 Patientinnen dem Abemaciclib-Arm und 57 Patientinnen dem Placebo-Arm (insgesamt 178) zugeteilt worden.</p> <p><u>Änderung vom 30.03.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Aufnahme von endokrin-naiven Patienten</li> <li>Aktualisierung der Fallzahl von endokrin vorbehandelten Patienten</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Bei Metastasierung möglichst mit Biopsie zur Bewertung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status. <ul style="list-style-type: none"> <li>Um das Kriterium einer Hormonrezeptor-</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der Brustkrebs mindestens einen Hormonrezeptor (ER und/oder Progesteronrezeptor) exprimieren (Immunhistochemie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um das Kriterium einer HER2-negativen Erkrankung zu erfüllen, darf der Brustkrebs keine HER2-Überexpression (Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung), bei initialer Diagnose oder nachfolgender Biopsie, festgestellt worden sein.</li> </ul> <p>2. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, nicht geeignet für Resektion oder Strahlungstherapie mit Heilungsabsicht. Patientinnen müssen zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiert während (neo-)adjuvanter Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten.</li> <li>• Rezidiert innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie, keine weitere endokrine Therapie seit Progression erhalten.</li> <li>• Rezidiert mehr als ein Jahr nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie und anschließend rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben.</li> <li>• De novo metastasierte Erkrankung und dann rezidiert nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie im metastasierten Krankheitsstadium mit einem Antiöstrogen oder Aromatasehemmer. Die Patientinnen dürfen nicht mehr als eine endokrine Therapie oder jegliche Chemotherapie im metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben.</li> </ul> <p>3. Postmenopausaler Status durch operative/natürliche Menopause oder Ovarialsuppression (begonnen mindestens 28 Tage vor Tag 1 von Zyklus 1) mittels eines Gonadotropin-releasing Hormon Agonisten wie Goserelin. Postmenopausaler Status ist definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige bilaterale Oophorektomie</li> <li>• Alter <math>\geq 60</math> Jahre</li> <li>• Alter <math>&lt; 60</math> Jahre und Aussetzen der regulären Menstruation (nicht behandlungsinduzierte Amenorrhoe</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(bedingt durch Tamoxifen, Toremifen, Ovarialsuppression oder Chemotherapie) für mindestens 12 Monate. Follikelstimulierendes Hormon und Östradiol muss im postmenopausalen Bereich liegen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Negativer Serum-Schwangerschaftstest zu Baseline (innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung) und Zustimmung, medizinisch anerkannte Empfängnisverhütung während der Studie und weiterer 12 Wochen nach der letzten Abemaciclib-Dosis, wenn der postmenopausale Status durch einen GnRH-Antagonist herbeigeführt wurde.</li> <li>5. Einer der folgenden Zustände definiert durch RECIST v.1.1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare Erkrankung</li> <li>• Nicht messbare Erkrankung, die nur die Knochen betrifft: blastische Knochenläsionen, lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente oder gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichgewebe-Komponente.</li> </ul> </li> <li>6. ECOG-PS ≤1.</li> <li>7. Angemessene Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hämatologisch: absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> und Hämoglobin <math>\geq 8</math> g/dL</li> <li>• hepatisch: Bilirubin <math>\leq 1,5 \times ULN</math>, ALT und AST <math>\leq 3 \times ULN</math> (<math>\leq 5 \times ULN</math> bei Lebermetastasen)</li> <li>• renal: Serum-Kreatinin <math>\leq 1,5 \times ULN</math></li> </ul> </li> <li>8. Beendigung der vorhergehenden Tumorthherapie (inkl. Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) mindestens 21 Tage für myelosuppressive Agenzien, mindestens 14 Tagen für nicht-myelosuppressive Agenzien vor der ersten Abemaciclib-Dosis; akute Wirkungen der vorhergehenden Therapie sind abgeklungen (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie).</li> <li>9. Weiblich und <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>10. Fähigkeit Kapseln zu schlucken.</li> <li>11. Schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten.</li> <li>12. Verlässlich und bereit während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und gewillt an den Studienmaßnahmen teilzunehmen.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gleichzeitige Anwendung eines experimentellen Wirkstoffs im Rahmen einer klinischen Studie oder Teilnahme an jeglicher anderen Art medizinischer Forschung, die aus</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wissenschaftlicher oder klinischer Sicht als nicht mit dieser Studie vereinbar gesehen wird. Nimmt die Patientin aktuell an einer Studie zu einem Medizinprodukt teil, muss die Zustimmung des Prüfarztes und des für klinische Forschung zuständigen Arztes bei Lilly eingeholt werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Viszerale Krise, lymphogene Aussaat oder leptomeningeale Karzinomatose. Viszerale Krise ist gekennzeichnet nicht nur durch das bloße Vorhandensein von viszeralen Metastasen, sondern beinhaltet auch schwere Organ-Dysfunktion, festgestellt anhand von Symptomen und Anzeichen, Laboruntersuchungen und raschen Progress der Erkrankung.</li> <li>3. Behandlung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel in den vergangenen 14 (nicht myelosuppressiv) bzw. 21 (myelosuppressiv) Tagen.</li> <li>4. Impfung gegen Gelbfieber innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.</li> <li>5. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung damit die postoperative Heilung der Operationswunde stattfinden kann.</li> <li>6. Eine der folgenden Krankheiten oder Symptome in den vergangenen 12 Monaten: kardiovaskulär bedingte Synkope, Kammertachykardie, Kammerflimmern, plötzlicher Herzstillstand.</li> <li>7. Vorbestehende, schwerwiegende Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme verbietet</li> <li>8. Inflammatorisches Mammakarzinom oder andere maligne Erkrankung in der Anamnese (Ausnahme: weißer Hautkrebs oder CIS der Zervix uteri), der nicht seit mindestens drei Jahren ohne Behandlung in Remission ist.</li> <li>9. Autologe oder allogene Stammzelltransplantation.</li> <li>10. aktive bakterielle Infektion, Pilzinfektion oder erkennbare Virusinfektion.</li> <li>11. Schwangerschaft oder Stillzeit.</li> <li>12. Klinischer Nachweis oder Vorgeschichte von systemischen Metastasen des Zentralnervensystems.</li> <li>13. Frühere (neo-) adjuvante endokrine Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall <math>\leq 12</math> Monate nach Beendigung der Behandlung.</li> <li>14. Vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, Everolimus oder einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor.</li> <li>15. Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		den RANK-L richten (z. B. Denosumab) <7 Tage vor Randomisierung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 19 Ländern an 145 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 150 mg (vor dem Amendment vom 12.01.2015: 200 mg, siehe Item 3b „relevante Änderungen“) Abemaciclib alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.  Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo alle 12 Stunden oral, dazu erhielten sie 500 mg Fulvestrant (zwei Injektionen à 250 mg in die Glutealmuskulatur) an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, danach jeweils am ersten Tag des nächsten Zyklus.
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> Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven oder HER2-negativen Brustkrebs.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Gesamtüberlebensrate nach 1, 2, und 3 Jahren</li> <li>• Objektive Ansprechrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung);</li> <li>• Klinische Nutzenrate (komplettes Ansprechen+partielles Ansprechen+stabile Erkrankung ≥6 Monate);</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D)</li> <li>• Pharmakokinetik von Abemaciclib, dessen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Metaboliten und Fulvestrant <u>Exploratives Zielkriterium:</u> Untersuchung der Veränderung der Tumorgroße
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das anfängliche Protokoll sah eine Fallzahl von 450 Patientinnen vor. Da die Dosis von 200 mg Q12H auf 150 mg Q12H reduziert wurde, wurde eine zusätzliche Sicherheitsanalyse unter den Patientinnen durchgeführt, die von Beginn an die Behandlung mit 150 mg Q12H erhielten. Da zum Zeitpunkt der Änderung bereits 180 Patientinnen an der Studie mit einer anfänglichen Dosis von 200 mg Q12H teilnahmen und die Aufnahme zur Studie so lange möglich war, bis 450 Patientinnen mit einer Dosis von 150 mg Q12H in der Studie waren, ergab sich eine Fallzahl von 450+180=630 Patientinnen.</p> <p>Es wurde ein gruppensequentielles Design mit zwei Untersuchungen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben verwendet, um einen ereignisgesteuerten Analyseplan für die Interimanalyse und finale Analyse des progressionsfreien Überleben aufzunehmen. Es waren eine Interimanalyse und eine finale Analyse für das progressionsfreie Überleben geplant. Die Interimanalyse war durchzuführen, wenn ungefähr 265 (70% der geplanten 378) Ereignisse objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis früher eintrat) eingetreten waren. Die Durchführung der finalen Analyse war nach 378 Ereignissen objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache geplant. Der kumulative einseitige Fehler 1. Art von 0,025 wurde durch den einseitigen Log-Rank-Test berechnet. Unter Verwendung dieses Tests sowie der Annahme eines HR von 0.703 führt die Stichprobengröße von 378 zu einer statistischen Power von mehr als 90%, um die Überlegenheit des Behandlungsarms Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber dem Behandlungsarm Placebo+Fulvestrant zu zeigen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Sicherheits-Interimanalysen</u></p> <p>Während der Studie wurden alle drei Monate Sicherheits- Interimanalysen durchgeführt. Die erste Sicherheits-Interimanalyse wurde einen Monat nachdem der neunzigste Patient in die Studie aufgenommen wurde durchgeführt. Die Sicherheits-Interimanalysen wurden durchgeführt um das Sicherheitsprofil der Kombination Abemaciclib mit Fulvestrant zu bewerten.</p> <p><u>Wirksamkeits-Interimsanalysen</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Eine Interimsanalyse nach 265 Ereignissen (Progression bzw. Tod) geplant.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> drei Interimanalysen und eine finale Analyse waren geplant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Interimanalyse: Soll zum Zeitpunkt der Interimanalyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen.</li> <li>• 2. Interimanalyse: Sofern das Gesamtüberleben zur ersten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die zweite Interimanalyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens (378 Ereignisse Progression bzw. Tod) erfolgen.</li> <li>• 3. Interimanalyse: Sofern Gesamtüberleben zur zweiten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die dritte Interimanalyse bei 331 Todesfällen erfolgen.</li> <li>• Finale Analyse: Sofern Gesamtüberleben zur dritten Interimanalyse noch nicht signifikant war, soll die finale Analyse bei 441 Todesfällen erfolgen.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Stratifizierte Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)</li> <li>• Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (primäre Resistenz vs. sekundäre Resistenz)</li> </ul>
<b>9</b>	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.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Abemaciclib und Placebo in Kapseln zur oralen Anwendung.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem ITT-Analyse Set. In diesem sind alle Patienten enthalten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patienten werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt. Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle Patienten enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder nicht-steroidale Aromatasehemmer erhalten haben. Pharmakodynamische und/oder Biomarker-Analysen basieren auf dem Teil der Patienten, die ein gültiges Prüfergebnis (gemäß Laborrichtlinie) erreicht haben. Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle stratifizierten Baselinefaktoren</li> <li>• Startdosis (200 mg vs. 150 mg)</li> <li>• Messbare Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Anzahl betroffener Organe (1 vs. 2 vs. 3+)</li> <li>• Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika, Asien, Europa)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere)</li> <li>• Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Abemaciclib+Fulvestrant:</u> a) 446 b) 441 c) 446 <u>Placebo+Fulvestrant:</u> a) 223 b) 223 c) 223
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 07.08.2014 (erste Patientin eingeschlossen) 14.02.2017 (Datenschnitt für die Primäranalyse) <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen ( $\pm 14$ Tage) so lange die Patientin am Leben oder die Studie noch nicht beendet war.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b> Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CIS: Carcinoma in situ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interaktives Web Response System; Q12H: Alle 12 Stunden; RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RT-Analyse-Set: Randomisiertes und behandeltes Analyse-Set; ULN: Upper Limit of Normal</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

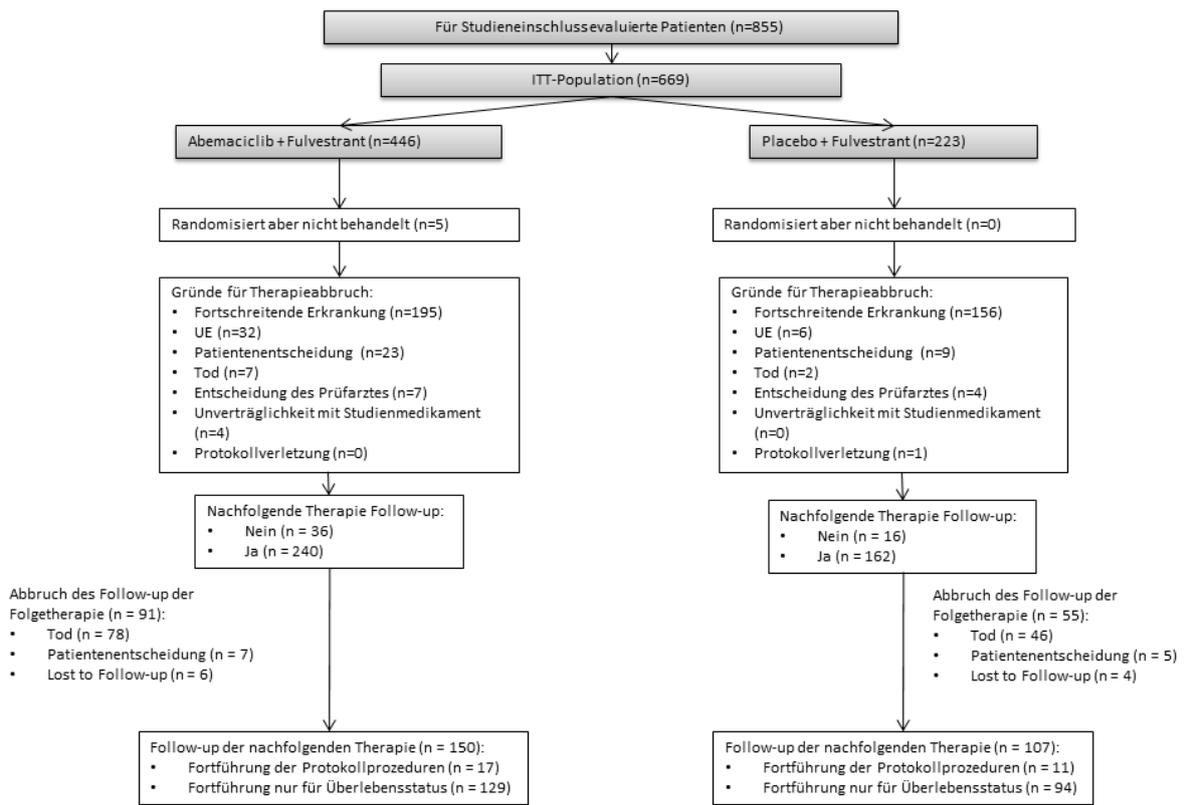


Abbildung 4-21: Patientenfluss in der Studie MONARCH-2

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-2

**Studie: MONARCH-2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	I3Y-MC-JPBL Clinical Study Report

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       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 zum Ende der nächsten Therapielinie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie/Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand (ECOG-PS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, SUE, UE von CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Behandlungsabbruch aufgrund von UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse und signifikant interagierende Subgruppen****Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Abbildungsverzeichnis Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>295</b>
<b>Anhang 4-G1: Symptomatik – RCT .....</b>	<b>300</b>
<b>Anhang 4-G2: Gesundheitszustand – RCT .....</b>	<b>328</b>
<b>Anhang 4-G3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....</b>	<b>333</b>
<b>Anhang 4-G4: Unerwünschte Ereignisse – RCT .....</b>	<b>354</b>
<b>Anhang 4-G5: Signifikant interagierende Subgruppen .....</b>	<b>362</b>

**Abbildungsverzeichnis Kaplan-Meier-Kurven**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-22: Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation) .....	300
Abbildung 4-23: Appetitlosigkeit (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	300
Abbildung 4-24: Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen).....	301
Abbildung 4-25: Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen) .....	301
Abbildung 4-26: Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochen- metastasen) .....	302
Abbildung 4-27: Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)	302
Abbildung 4-28: Diarrhö (Gesamtpopulation).....	303
Abbildung 4-29: Diarrhö (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	303
Abbildung 4-30: Diarrhö (Postmenopausale Patientinnen) .....	304
Abbildung 4-31: Dyspnoe (Gesamtpopulation) .....	304
Abbildung 4-32: Dyspnoe (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	305
Abbildung 4-33: Dyspnoe (Postmenopausale Patientinnen).....	305
Abbildung 4-34: Fatigue (Gesamtpopulation) .....	306
Abbildung 4-35: Fatigue (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	306
Abbildung 4-36: Fatigue (Postmenopausale Patientinnen).....	307
Abbildung 4-37: Finanzielle Schwierigkeiten (Gesamtpopulation) .....	307
Abbildung 4-38: Finanzielle Schwierigkeiten (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	308
Abbildung 4-39: Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen).....	308
Abbildung 4-40: Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit vis- zerale Metastasen) .....	309
Abbildung 4-41: Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen) .....	309
Abbildung 4-42: Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit ande- ren Metastasen).....	310
Abbildung 4-43: Obstipation (Gesamtpopulation) .....	310
Abbildung 4-44: Obstipation (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	311
Abbildung 4-45: Obstipation (Postmenopausale Patientinnen).....	311
Abbildung 4-46: Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen) .	312
Abbildung 4-47: Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)	312
Abbildung 4-48: Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)....	313
Abbildung 4-49: Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation).....	313
Abbildung 4-50: Schlaflosigkeit (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	314

Abbildung 4-51: Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen) .....	314
Abbildung 4-52: Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen) .....	315
Abbildung 4-53: Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen) .....	315
Abbildung 4-54: Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)	316
Abbildung 4-55: Schmerz (Gesamtpopulation) .....	316
Abbildung 4-56: Schmerz (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	317
Abbildung 4-57: Schmerz (Postmenopausale Patientinnen).....	317
Abbildung 4-58: Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation).....	318
Abbildung 4-59: Übelkeit und Erbrechen (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	318
Abbildung 4-60: Übelkeit und Erbrechen (Postmenopausale Patientinnen) .....	319
Abbildung 4-61: Belastung durch Haarausfall (Gesamtpopulation).....	319
Abbildung 4-62: Belastung durch Haarausfall (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	320
Abbildung 4-63: Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen) .....	320
Abbildung 4-64: Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen) .....	321
Abbildung 4-65: Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen) .....	321
Abbildung 4-66: Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen).....	322
Abbildung 4-67: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Gesamtpopulation).....	322
Abbildung 4-68: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	323
Abbildung 4-69: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen).....	323
Abbildung 4-70: Symptome im Armbereich (Gesamtpopulation) .....	324
Abbildung 4-71: Symptome im Armbereich (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	324
Abbildung 4-72: Symptome im Armbereich (Postmenopausale Patientinnen).....	325
Abbildung 4-73: Symptome im Brustbereich (Gesamtpopulation).....	325
Abbildung 4-74: Symptome im Brustbereich (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	326
Abbildung 4-75: Symptome im Brustbereich (Postmenopausale Patientinnen) .....	326
Abbildung 4-76: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Gesamtpopulation) .....	327
Abbildung 4-77: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	327
Abbildung 4-78: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Postmenopausale Patientinnen) .....	328

Abbildung 4-79: ECOG-PS (Gesamtpopulation) .....	328
Abbildung 4-80: ECOG-PS (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	329
Abbildung 4-81: ECOG-PS (Postmenopausale Patientinnen).....	329
Abbildung 4-82: EQ 5D VAS (7 Punkte) (Gesamtpopulation) .....	330
Abbildung 4-83: EQ 5D VAS (7 Punkte) (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	330
Abbildung 4-84: EQ 5D VAS (7 Punkte) (Postmenopausale Patientinnen) .....	331
Abbildung 4-85: EQ 5D VAS (10 Punkte) (Gesamtpopulation).....	331
Abbildung 4-86: EQ 5D VAS (10 Punkte) (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	332
Abbildung 4-87: EQ 5D VAS (10 Punkte) (Postmenopausale Patientinnen) .....	332
Abbildung 4-88: Globaler Gesundheitsstatus (Gesamtpopulation).....	333
Abbildung 4-89: Globaler Gesundheitsstatus (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	333
Abbildung 4-90: Globaler Gesundheitsstatus (Postmenopausale Patientinnen) .....	334
Abbildung 4-91: Emotionale Funktion (Gesamtpopulation) .....	334
Abbildung 4-92: Emotionale Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	335
Abbildung 4-93: Emotionale Funktion (Postmenopausale Patientinnen) .....	335
Abbildung 4-94: Kognitive Funktion (Gesamtpopulation).....	336
Abbildung 4-95: Kognitive Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	336
Abbildung 4-96: Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen) .....	337
Abbildung 4-97: Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen) .....	337
Abbildung 4-98: Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochen- metastasen) .....	338
Abbildung 4-99: Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen) .....	338
Abbildung 4-100: Körperliche Funktion (Gesamtpopulation) .....	339
Abbildung 4-101: Körperliche Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	339
Abbildung 4-102: Körperliche Funktion (Postmenopausale Patientinnen).....	340
Abbildung 4-103: Rollenfunktion (Gesamtpopulation) .....	340
Abbildung 4-104: Rollenfunktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	341
Abbildung 4-105: Rollenfunktion (Postmenopausale Patientinnen) .....	341
Abbildung 4-106: Soziale Funktion (Gesamtpopulation) .....	342
Abbildung 4-107: Soziale Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	342
Abbildung 4-108: Soziale Funktion (Postmenopausale Patientinnen) .....	343
Abbildung 4-109: Freude an Sex (Gesamtpopulation) .....	343
Abbildung 4-110: Freude an Sex (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	344
Abbildung 4-111: Freude an Sex (Postmenopausale Patientinnen).....	344

Abbildung 4-112: Körperbild (Gesamtpopulation).....	345
Abbildung 4-113: Körperbild (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	345
Abbildung 4-114: Körperbild (Postmenopausale Patientinnen) .....	346
Abbildung 4-115: Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen) 346	
Abbildung 4-116: Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)347	
Abbildung 4-117: Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen) ...	347
Abbildung 4-118: Sexuelle Aktivität (Gesamtpopulation) .....	348
Abbildung 4-119: Sexuelle Aktivität (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	348
Abbildung 4-120: Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen) .....	349
Abbildung 4-121: Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen) .....	349
Abbildung 4-122: Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen) .....	350
Abbildung 4-123: Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen) .....	350
Abbildung 4-124: Zukunftsperspektive (Gesamtpopulation).....	351
Abbildung 4-125: Zukunftsperspektive (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	351
Abbildung 4-126: Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen) .....	352
Abbildung 4-127: Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen) .....	352
Abbildung 4-128: Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen) .....	353
Abbildung 4-129: Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen) .....	353
Abbildung 4-130: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation) .....	354
Abbildung 4-131: Unerwünschte Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	354
Abbildung 4-132: Unerwünschte Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen) .....	355
Abbildung 4-133: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation) .....	356
Abbildung 4-134: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	356
Abbildung 4-135: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen) .....	357
Abbildung 4-136: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (Gesamtpopulation) .....	357
Abbildung 4-137: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (Prä-/Perimenopausale Patientinnen) .....	358
Abbildung 4-138: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (Postmenopausale Patientinnen) .....	358

Abbildung 4-139: Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation) .....	359
Abbildung 4-140: Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	359
Abbildung 4-141: Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen).....	360
Abbildung 4-142: Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation).....	360
Abbildung 4-143: Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen).....	361
Abbildung 4-144: Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen) .....	361

**Anhang 4-G1: Symptomatik – RCT**

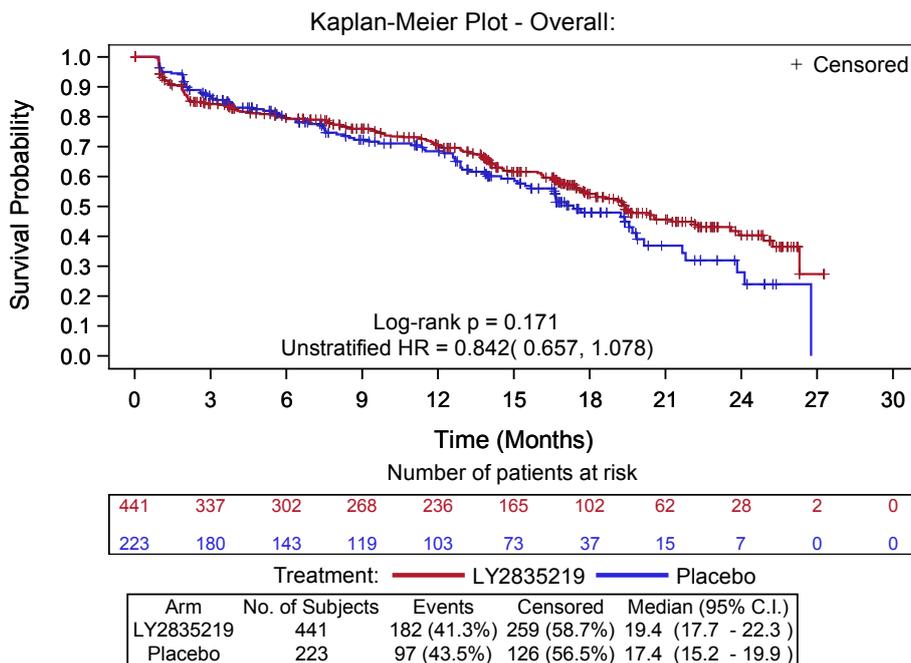


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation)

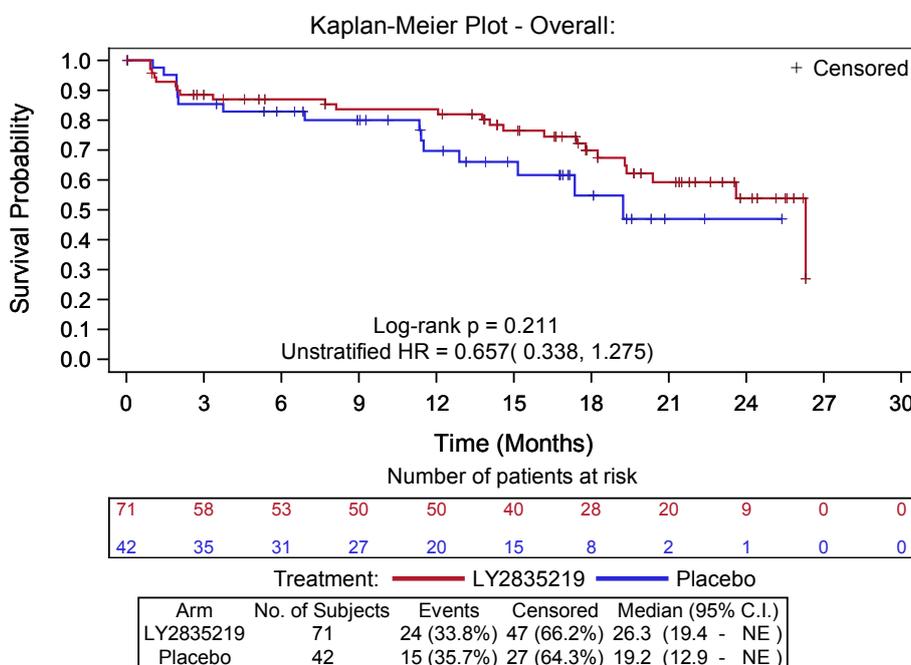


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

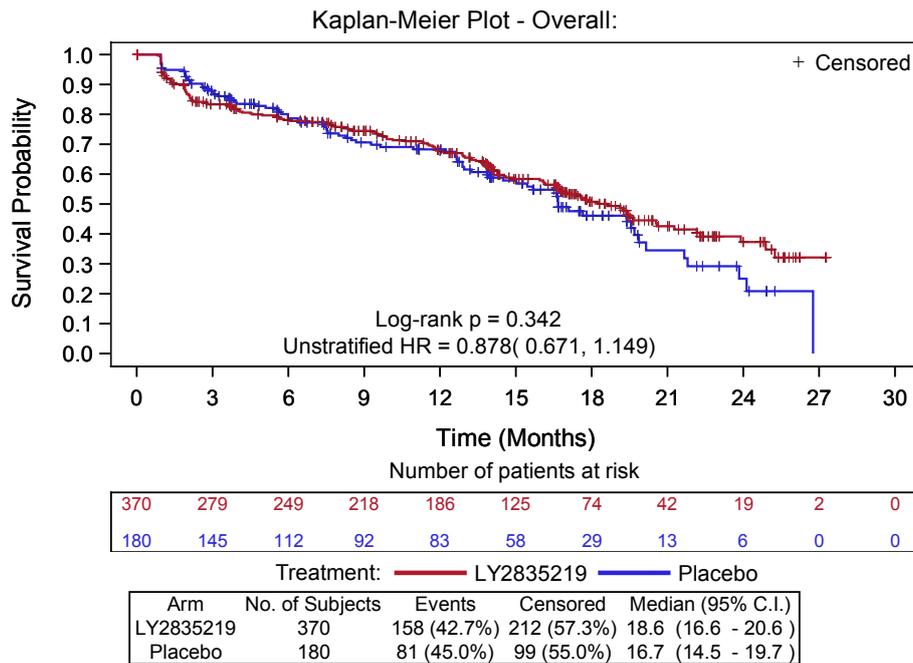


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen)

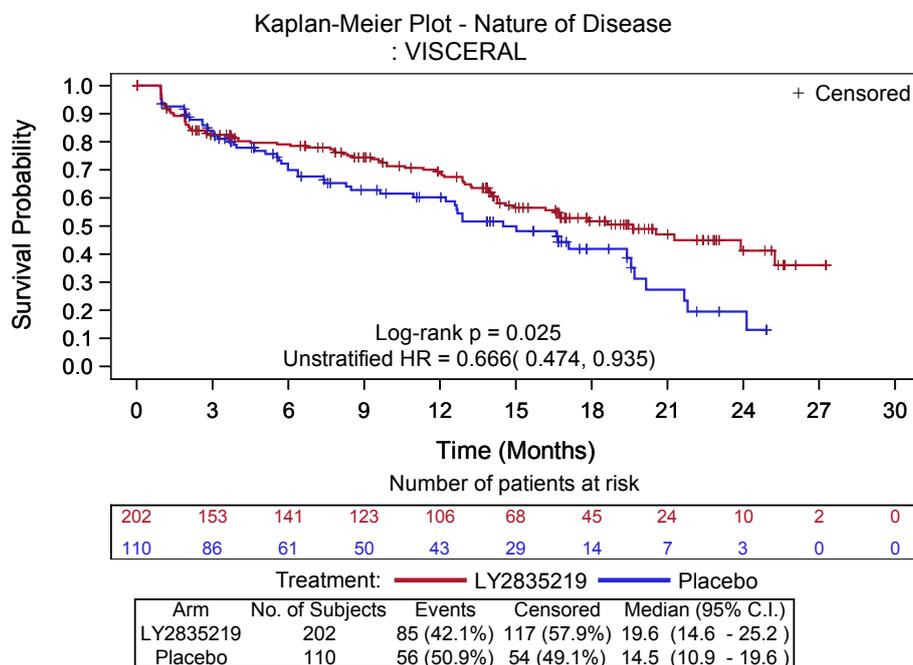


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen)

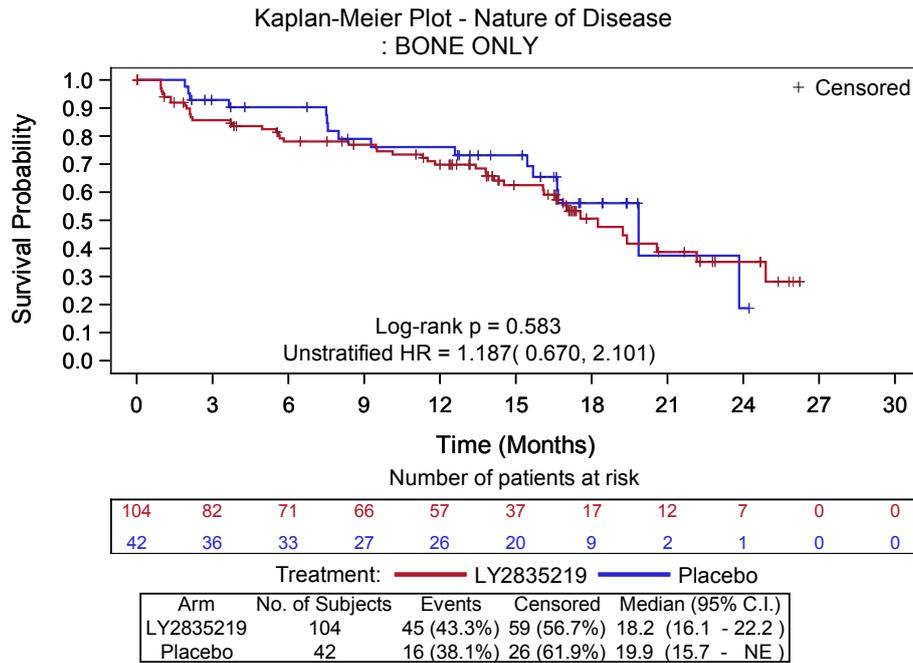


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

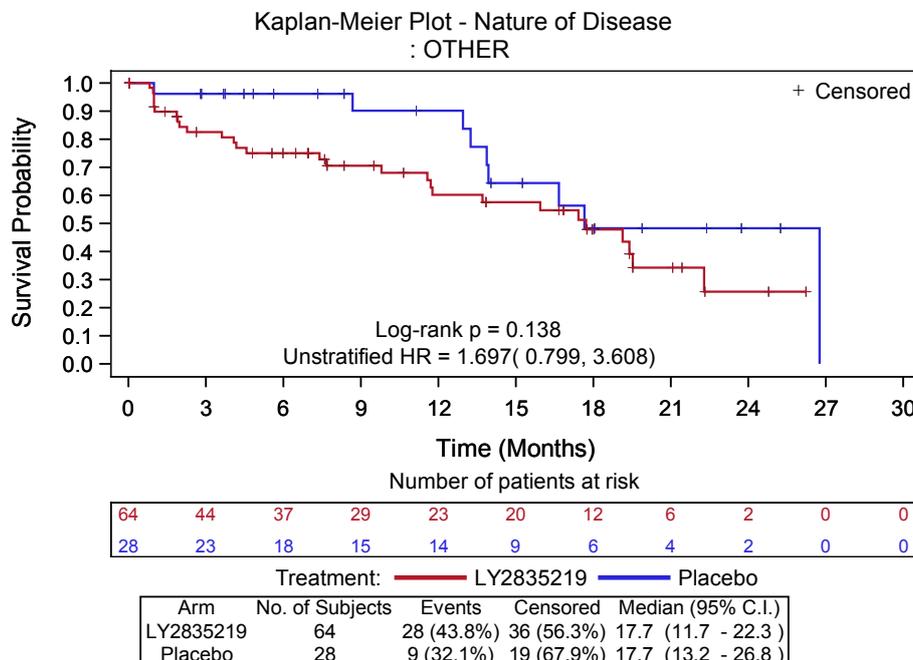


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

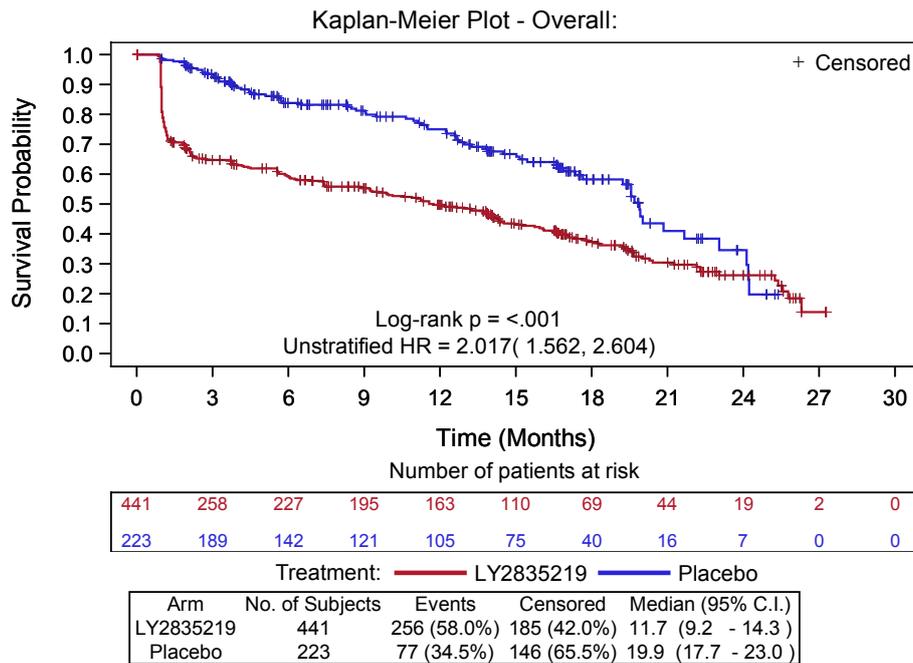


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Gesamtpopulation)

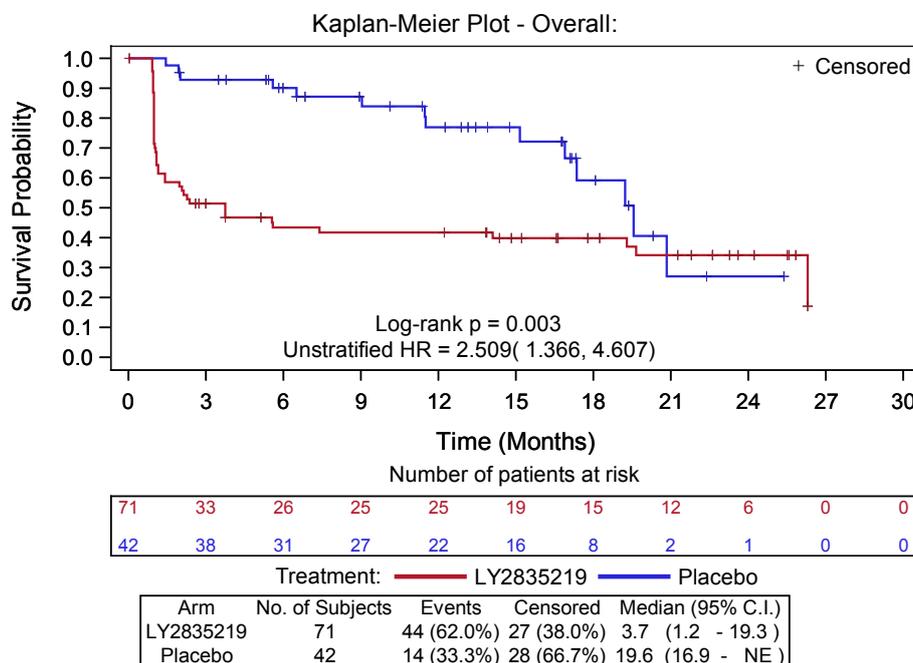


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

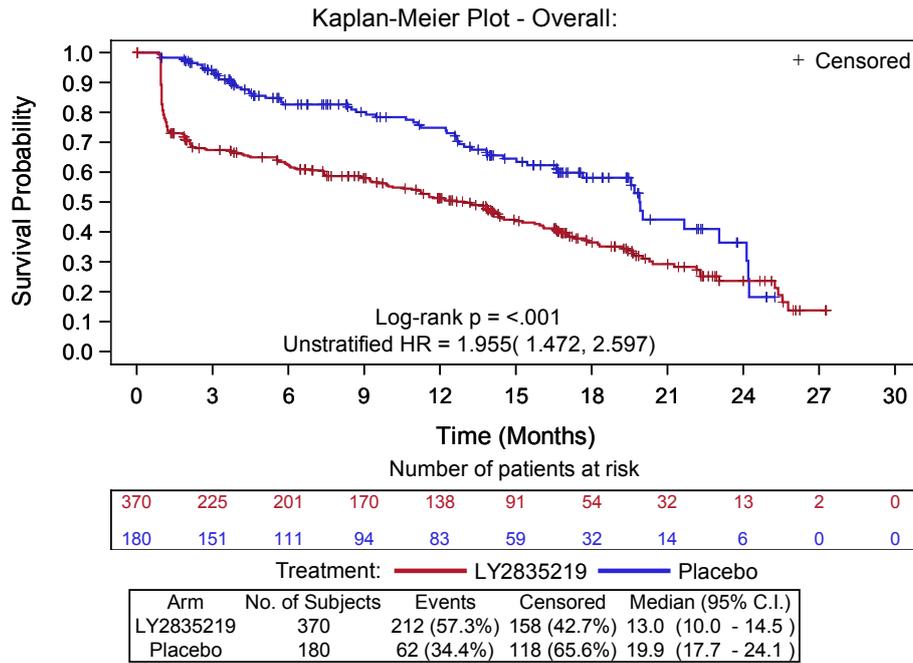


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Postmenopausale Patientinnen)

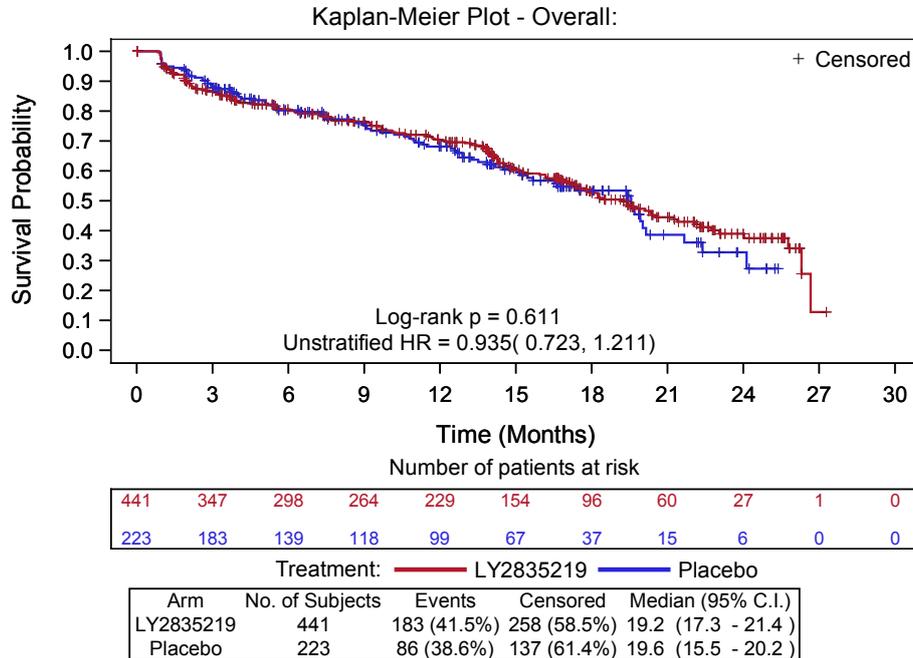


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (Gesamtpopulation)

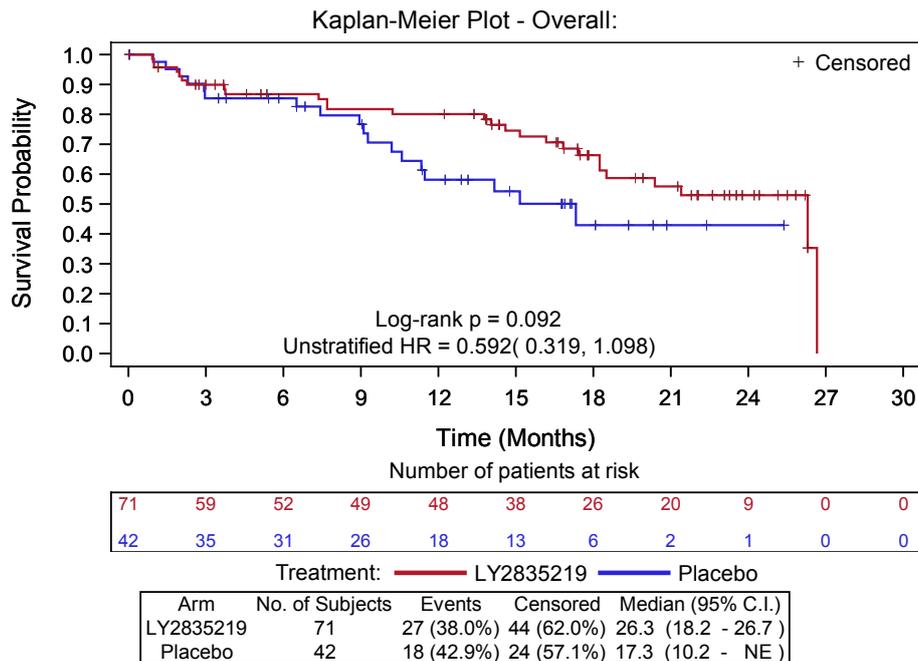


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

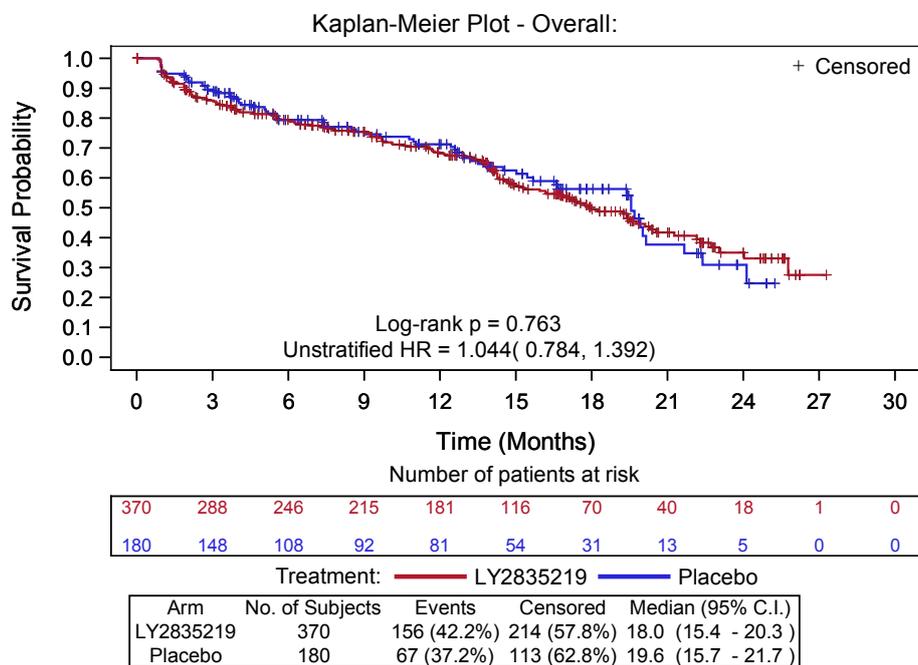


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe (Postmenopausale Patientinnen)

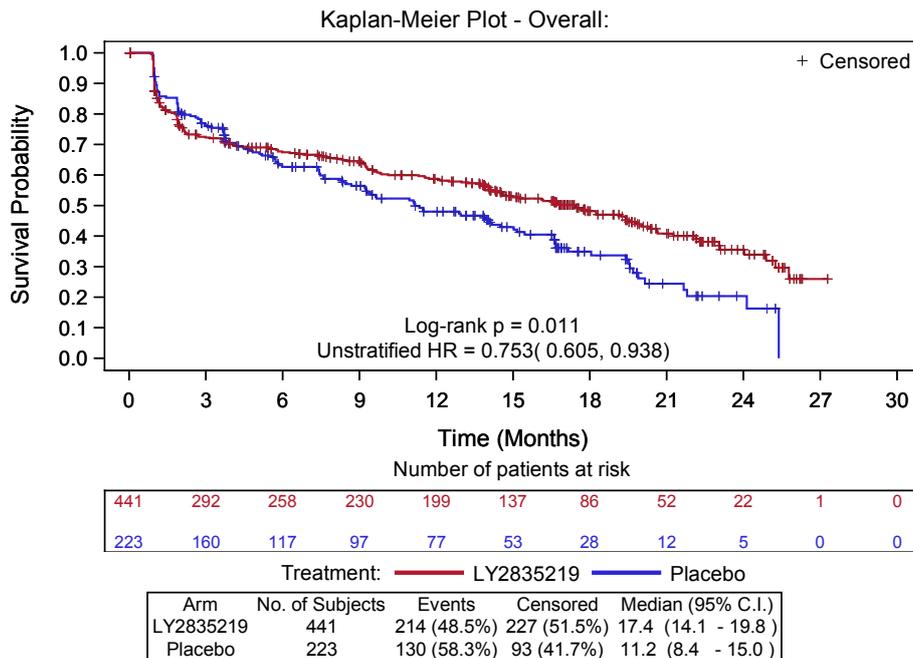


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Gesamtpopulation)

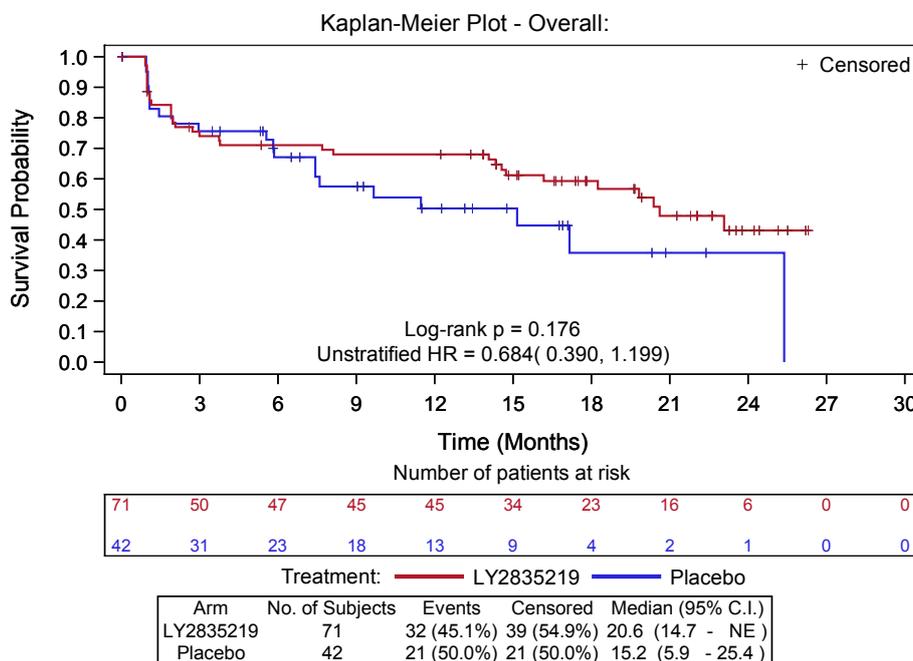


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

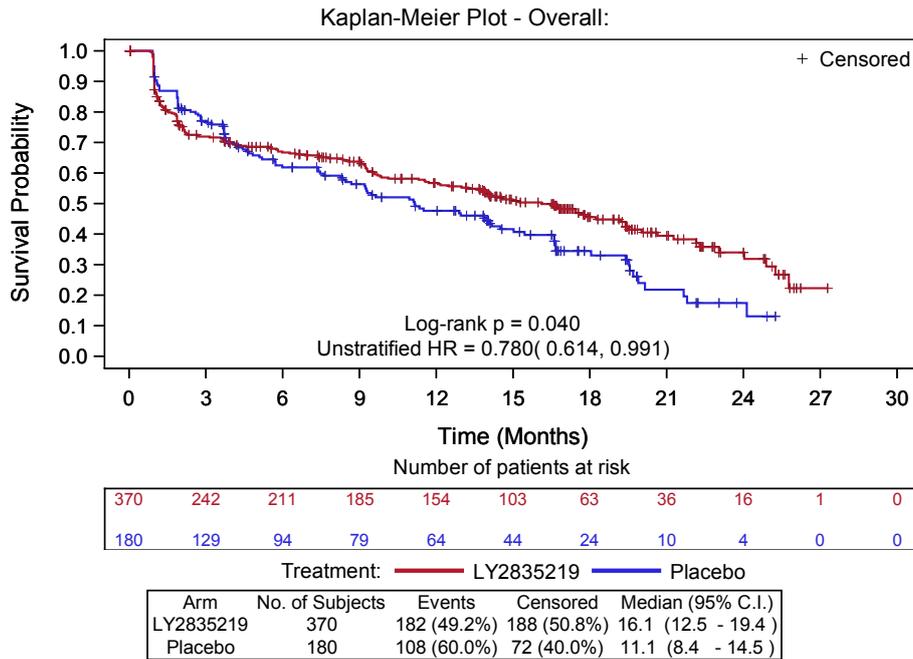


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Postmenopausale Patientinnen)

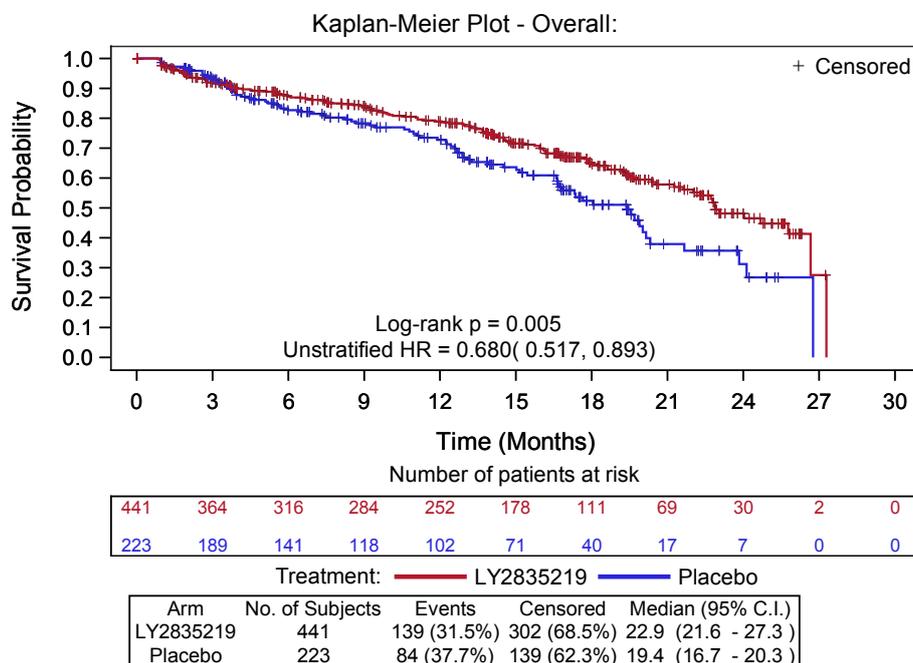


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Gesamtpopulation)

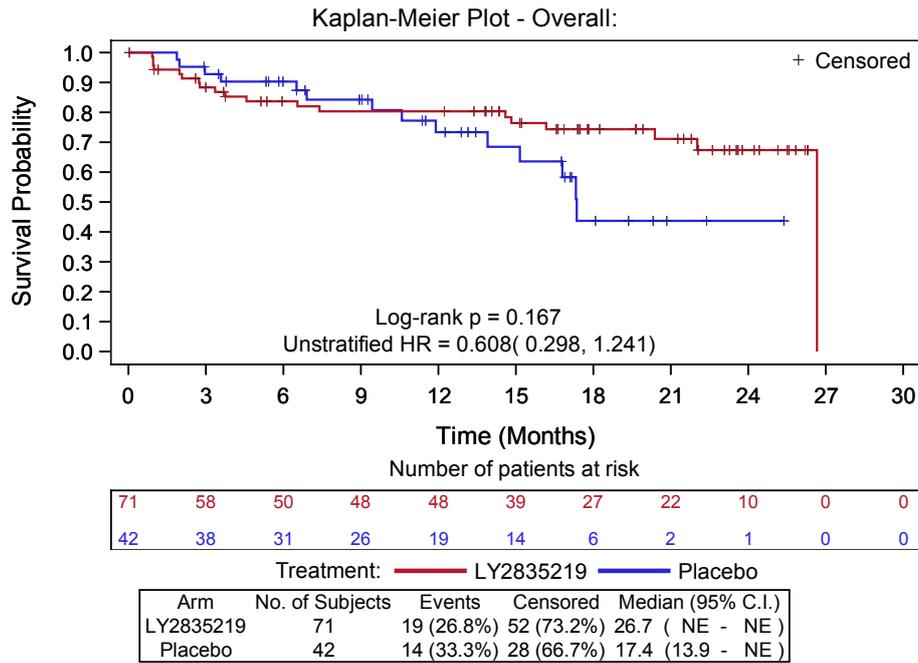


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

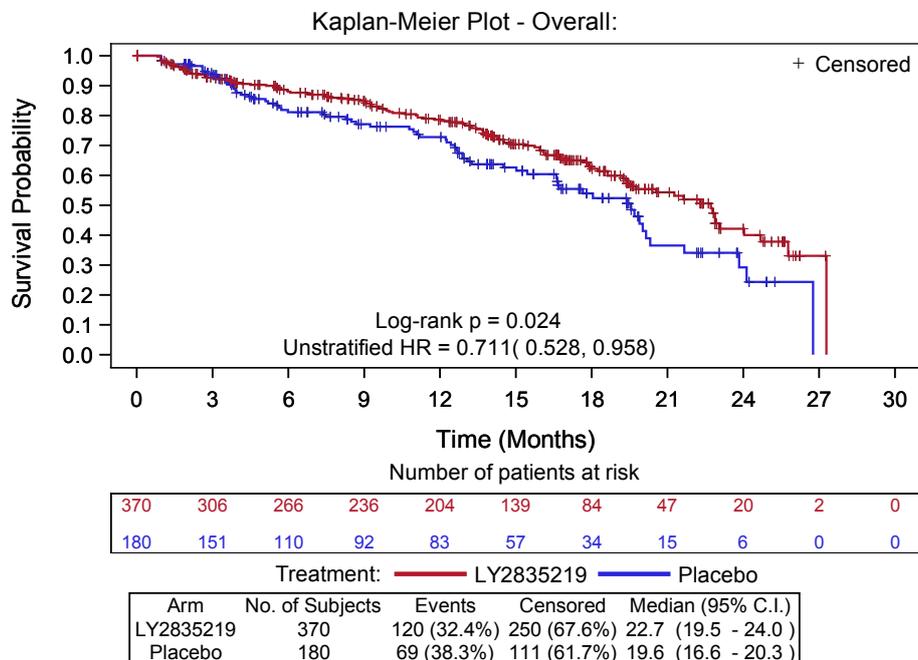


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen)

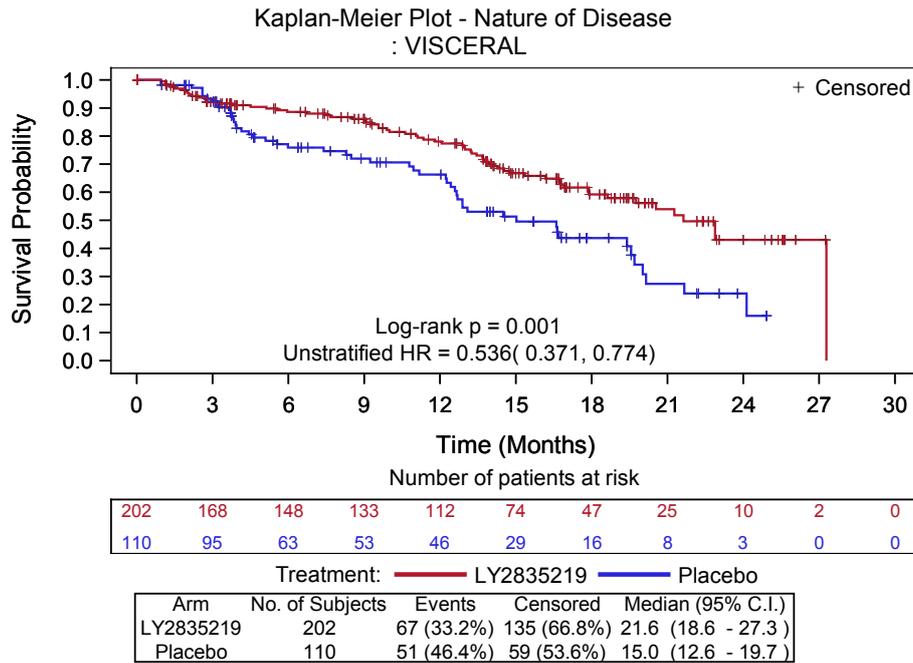


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen)

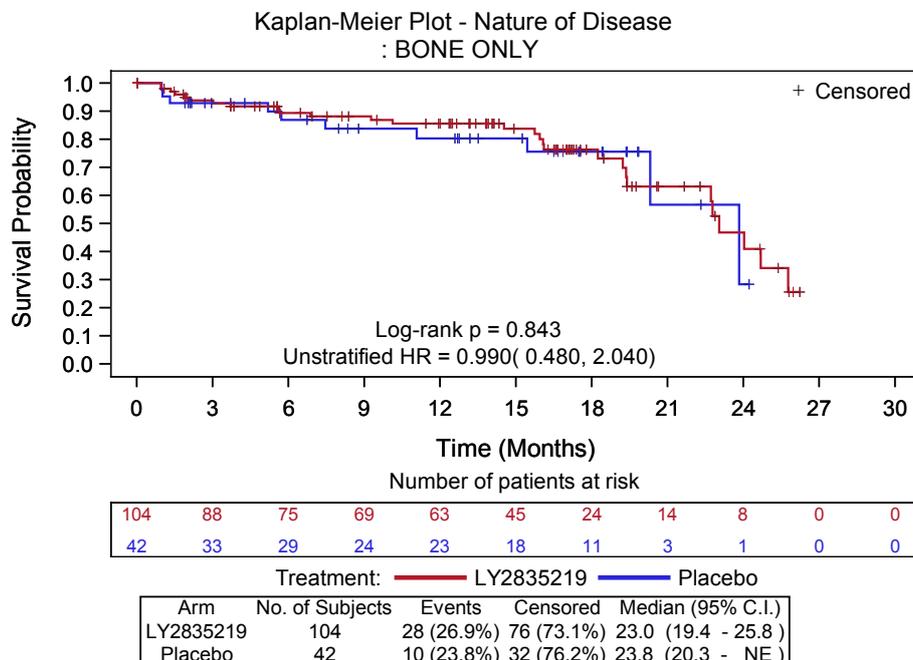


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

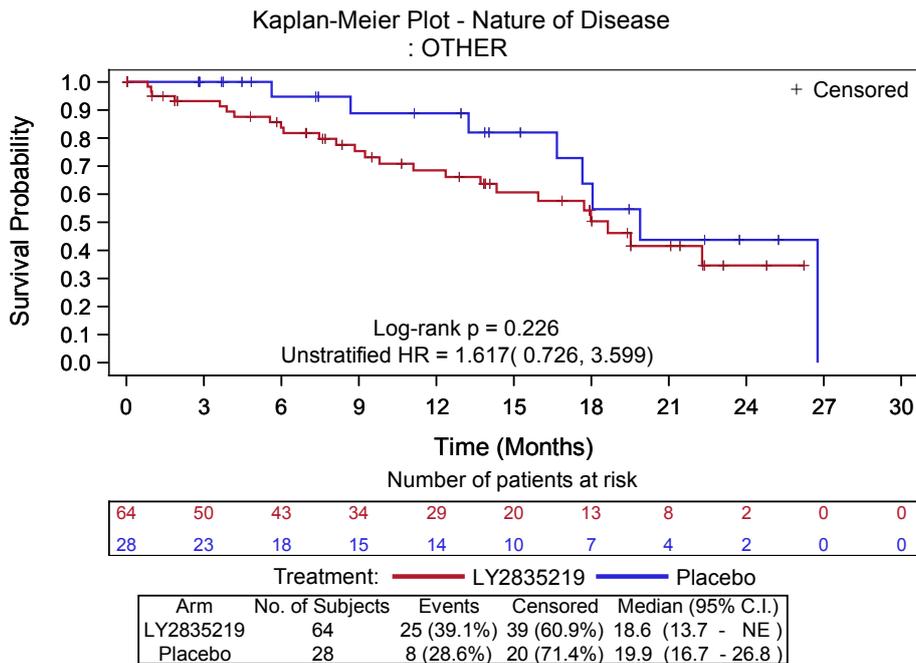


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

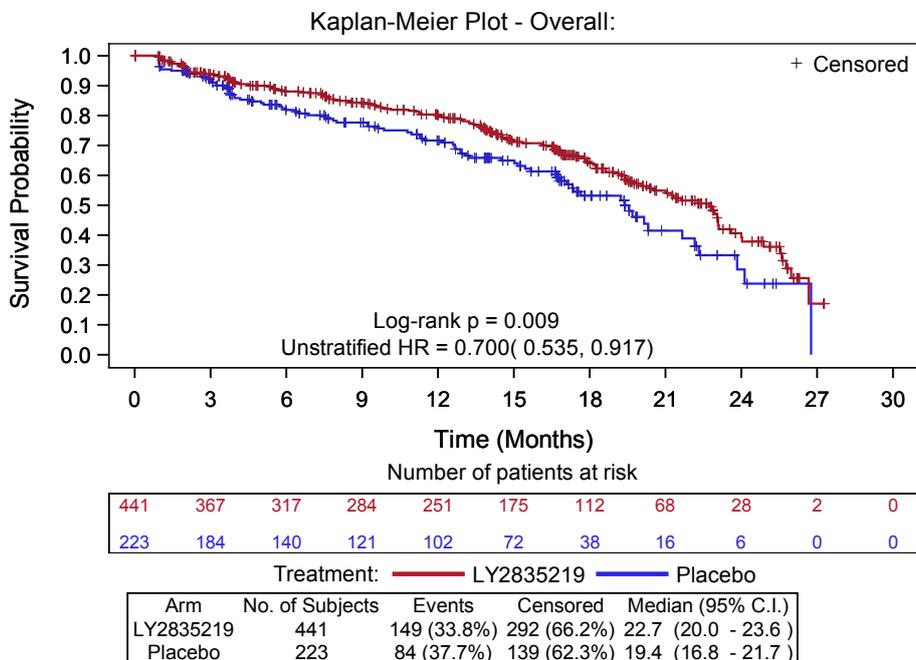


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Gesamtpopulation)

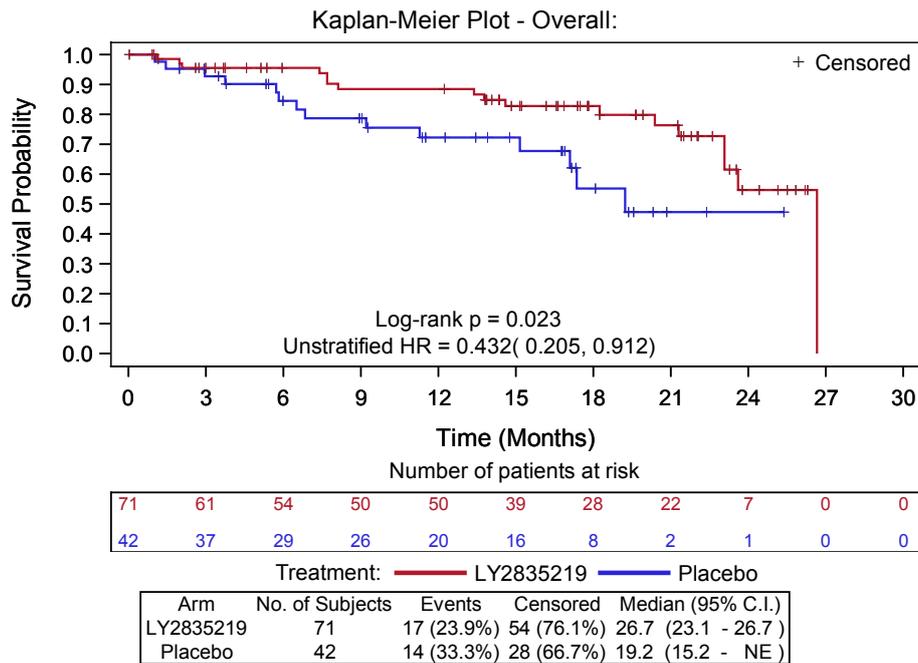


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

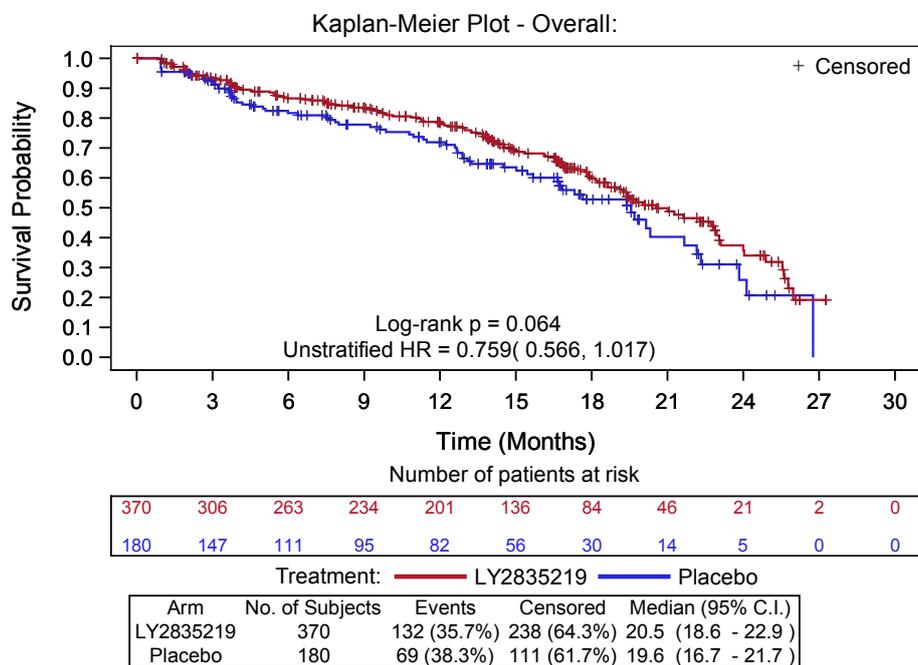


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Postmenopausale Patientinnen)

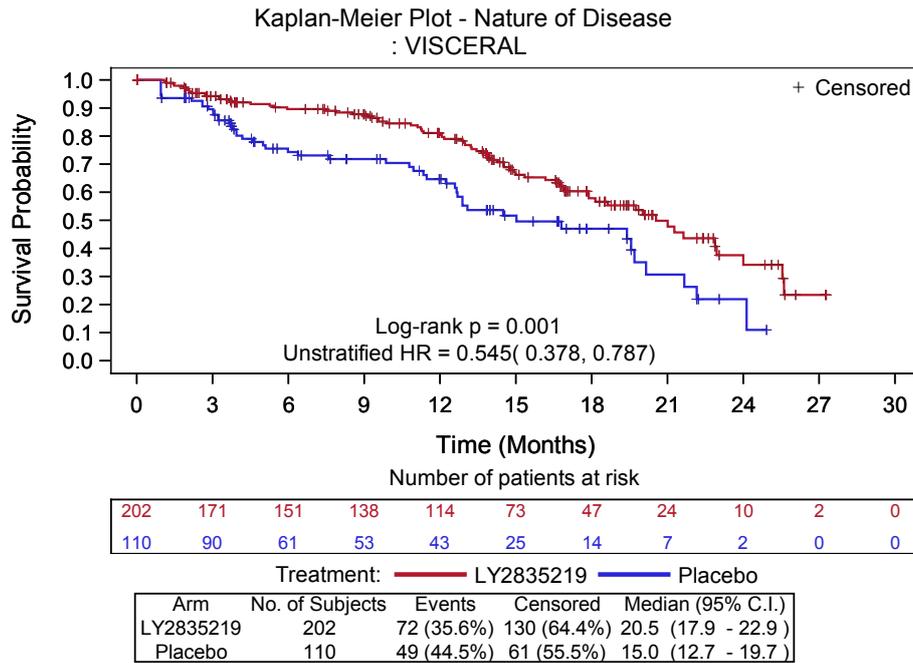


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen)

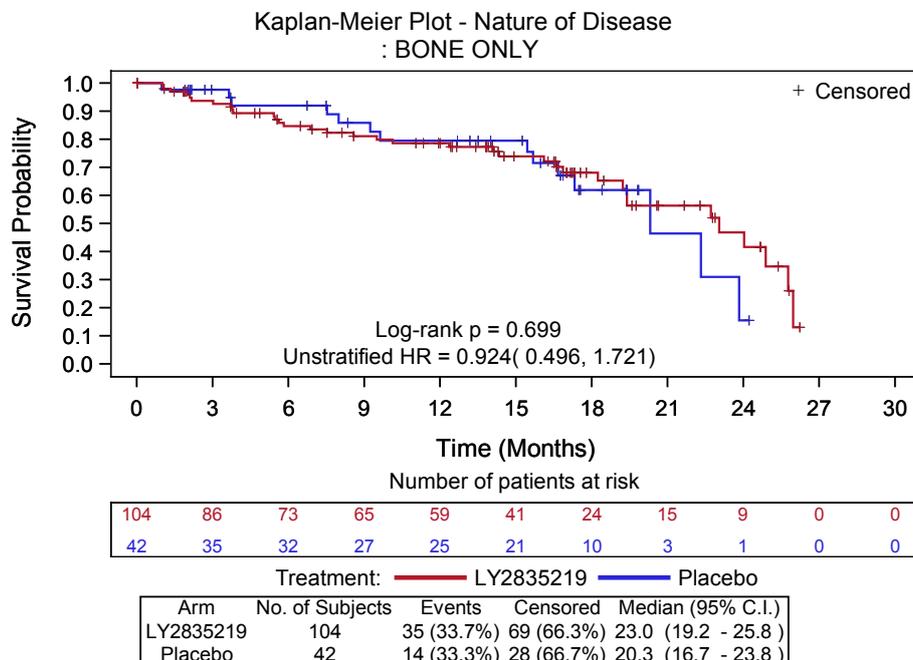


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

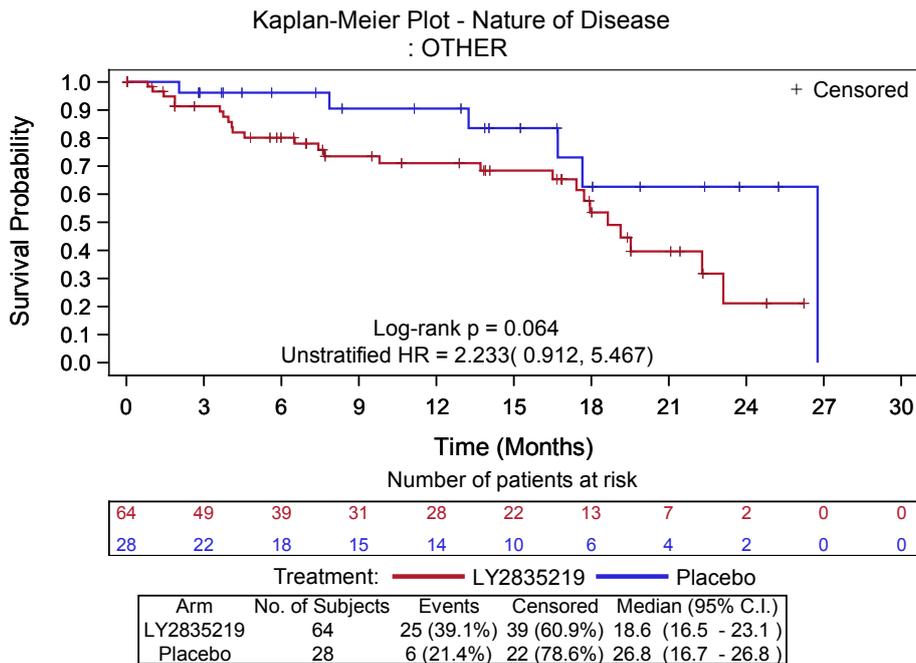


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

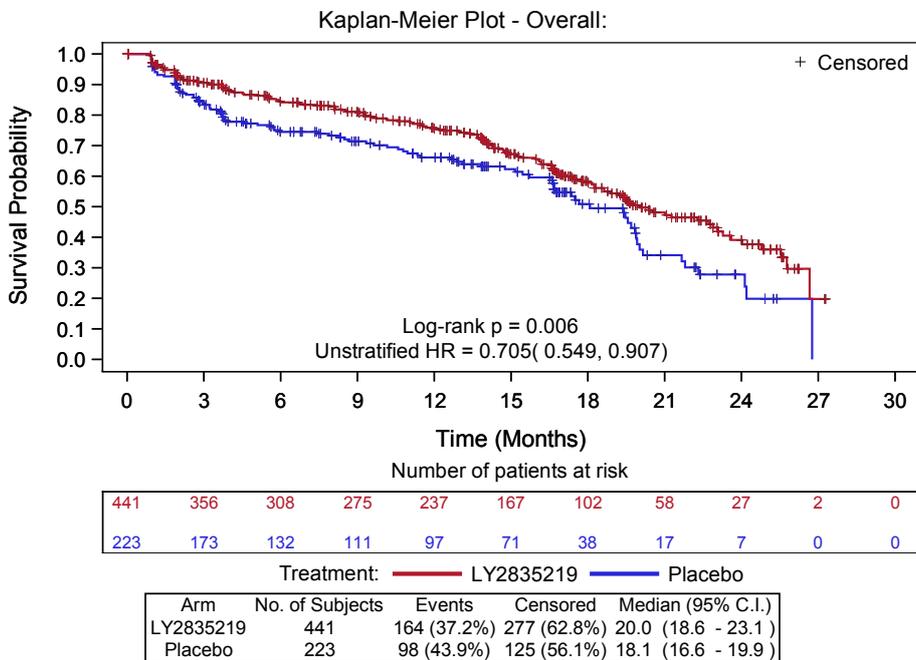


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation)

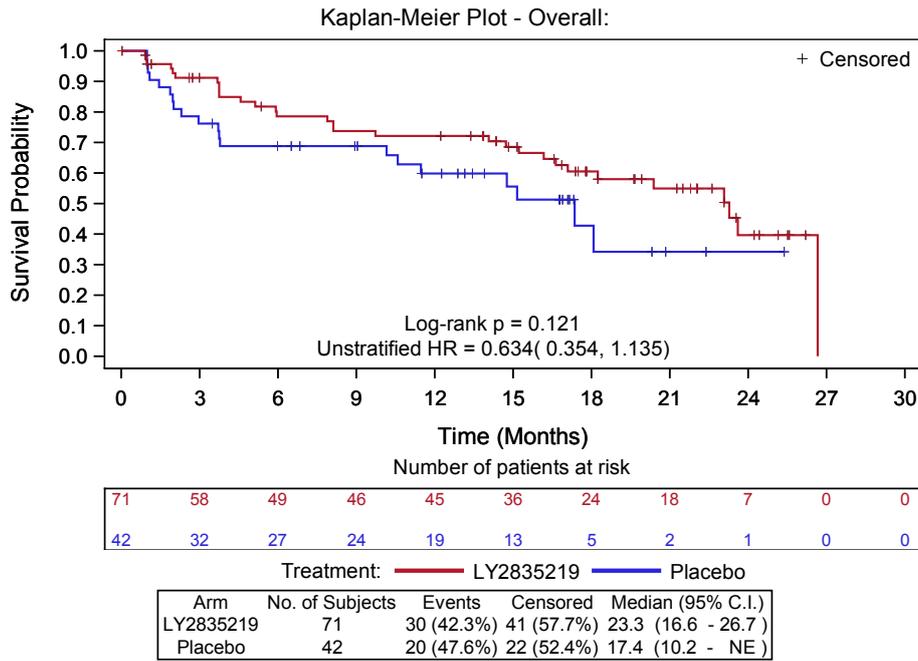


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

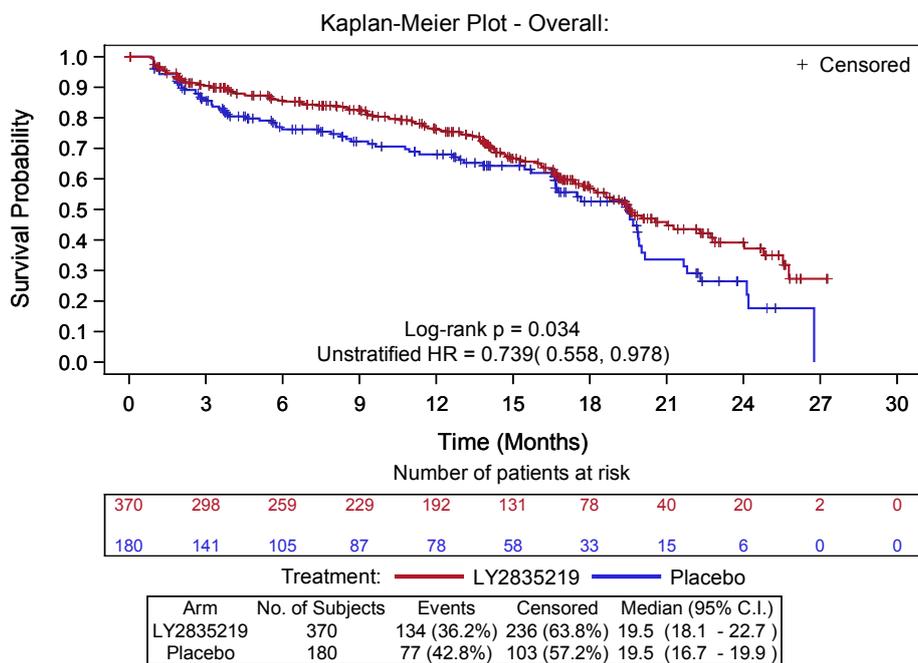


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen)

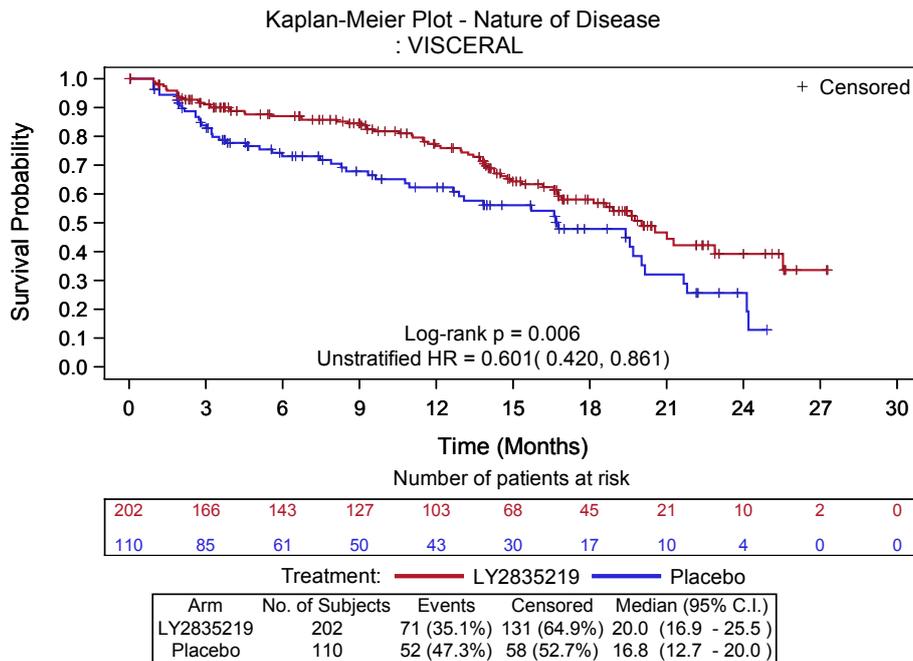


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralem Metastasen)

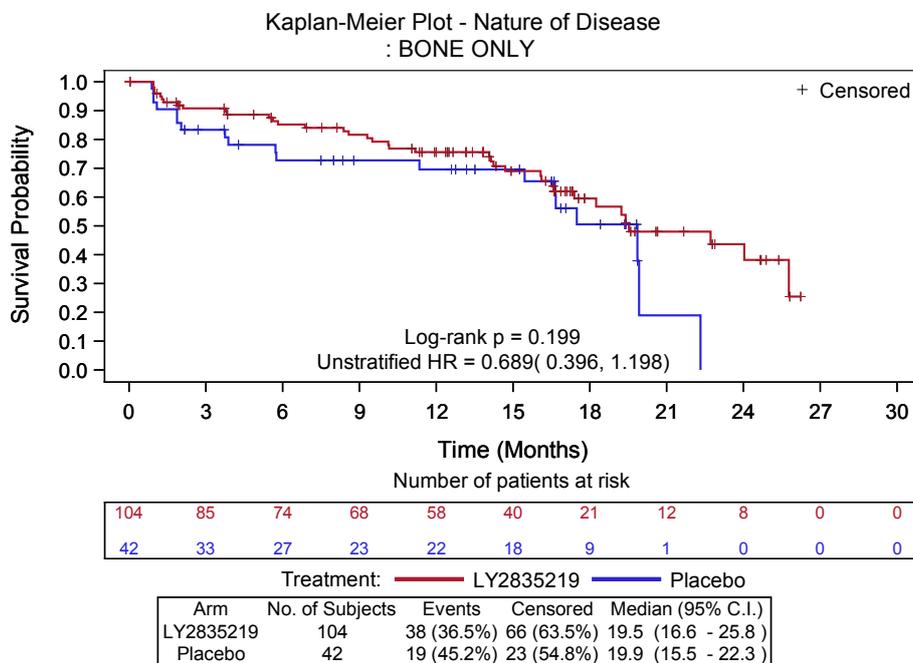


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

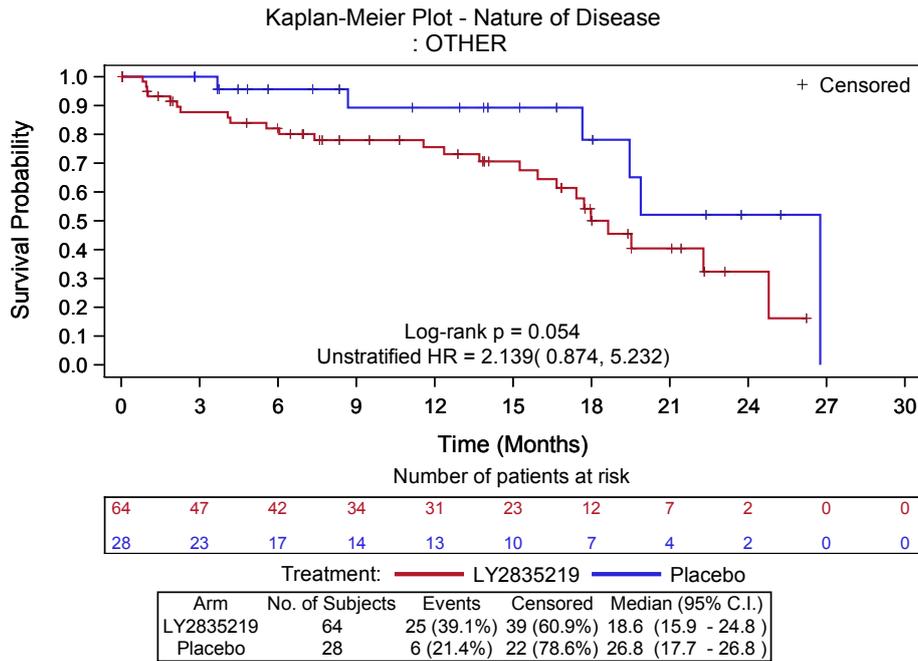


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

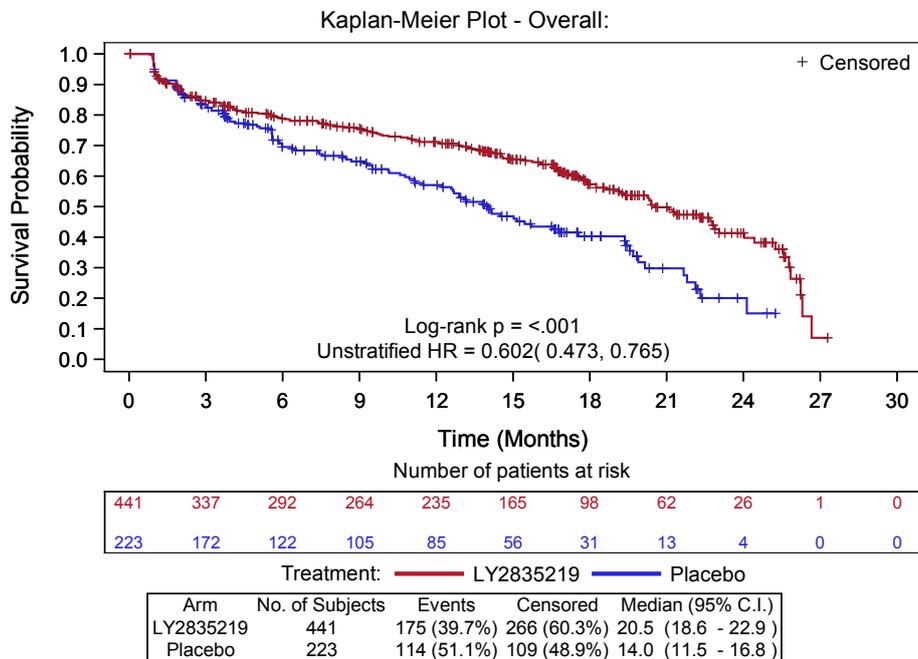


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (Gesamtpopulation)

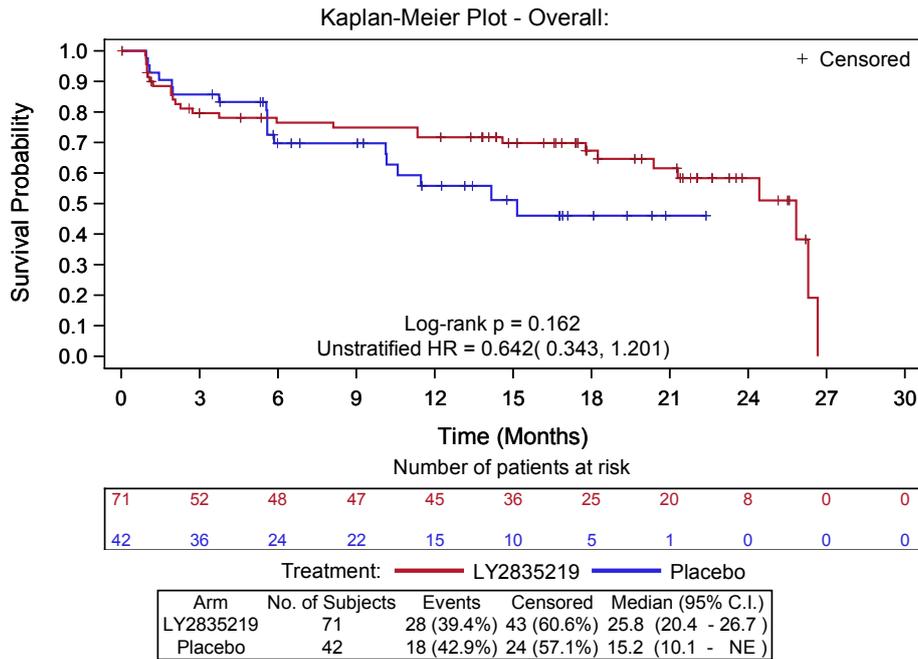


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

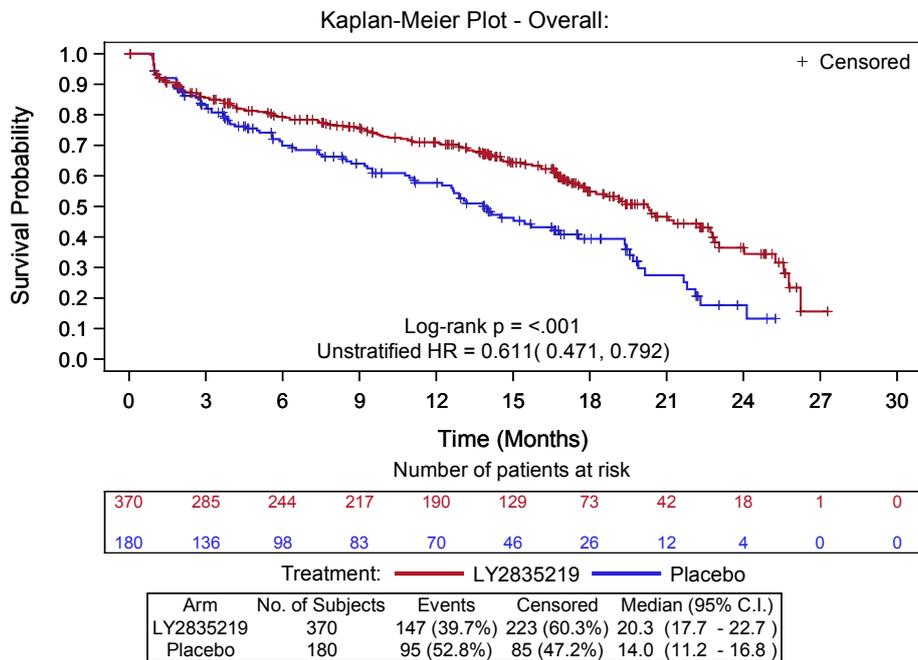


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (Postmenopausale Patientinnen)

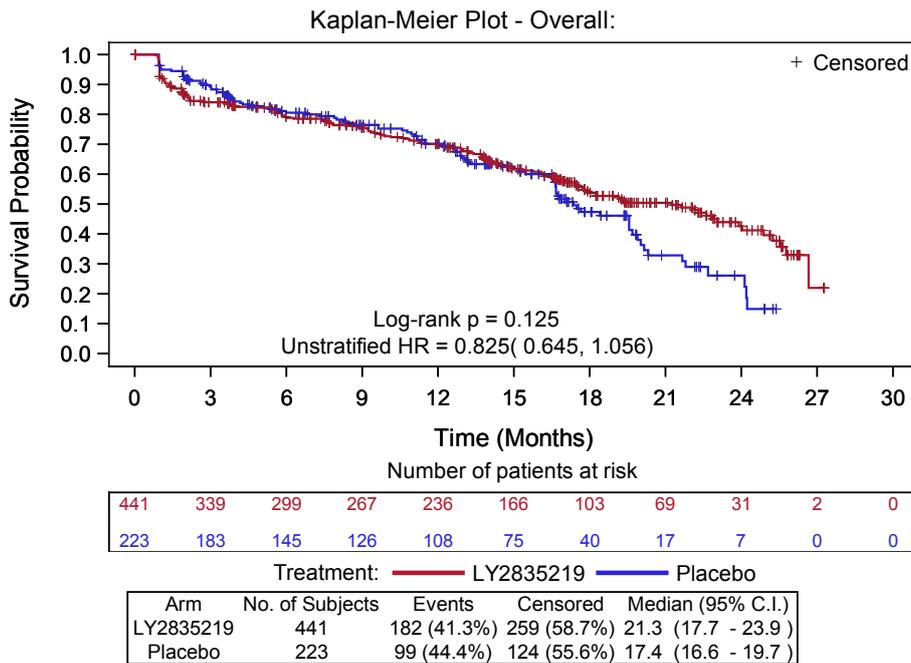


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation)

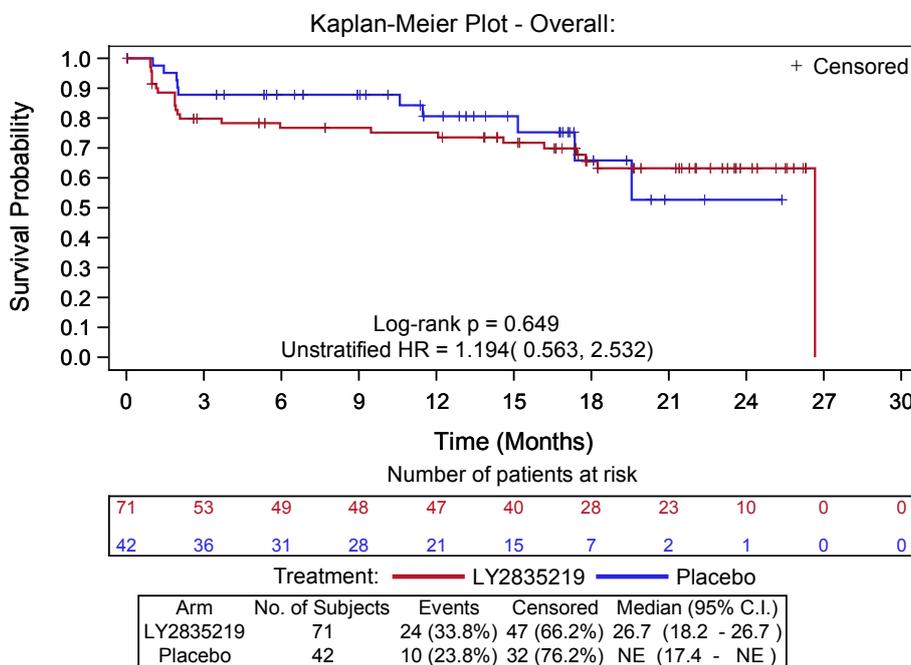


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

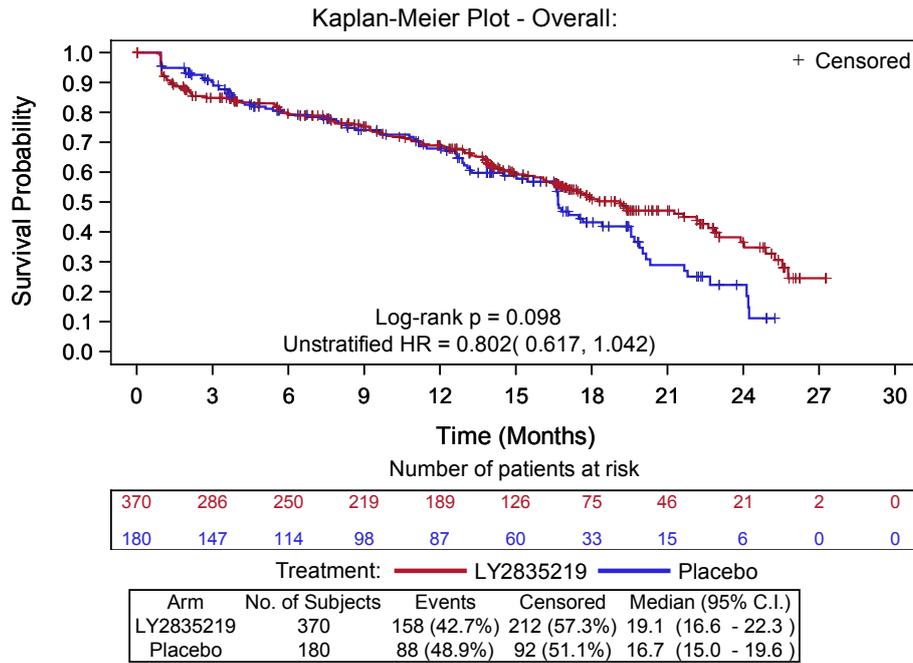


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Postmenopausale Patientinnen)

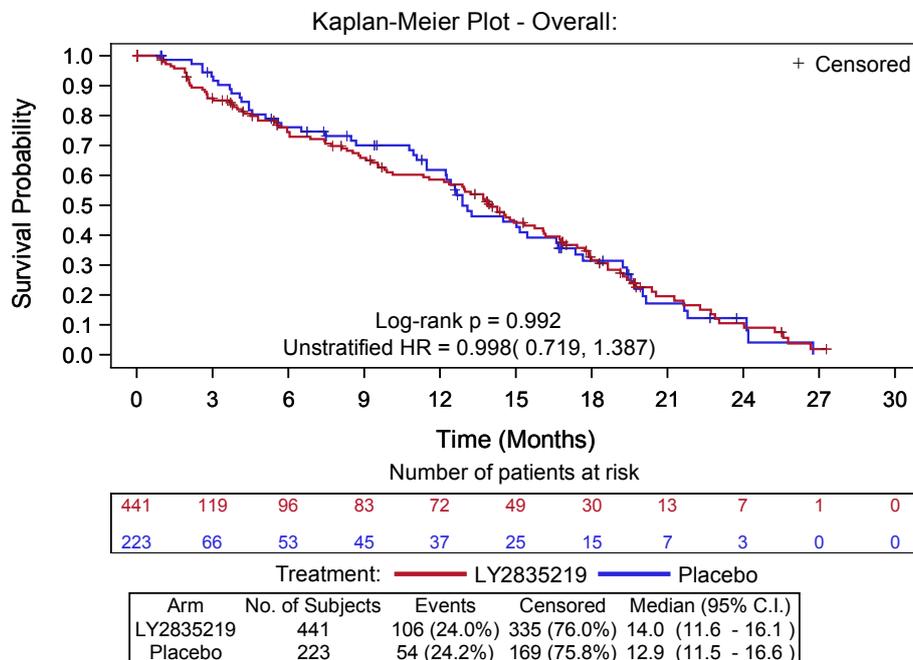


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Gesamtpopulation)

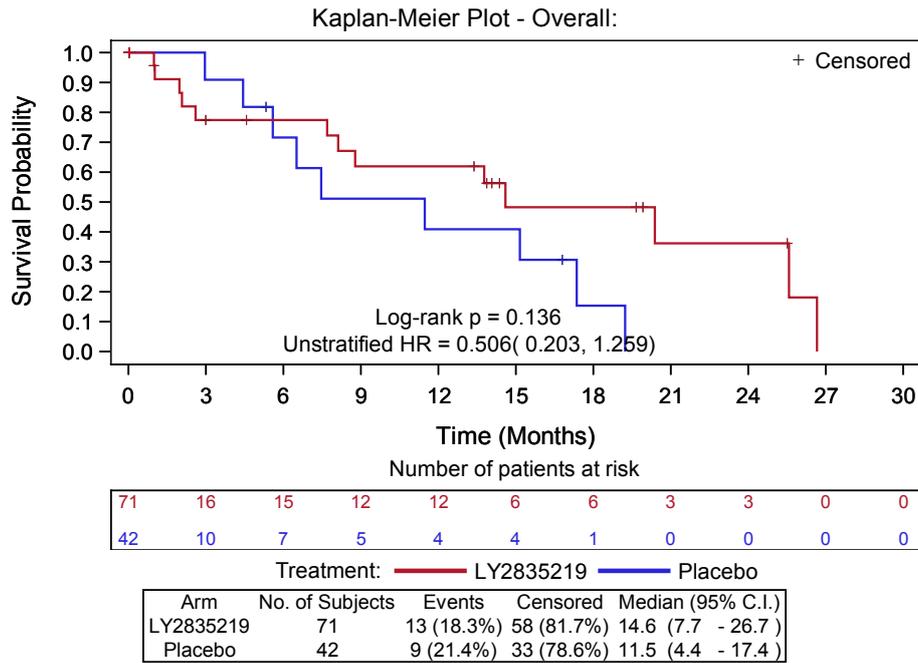


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

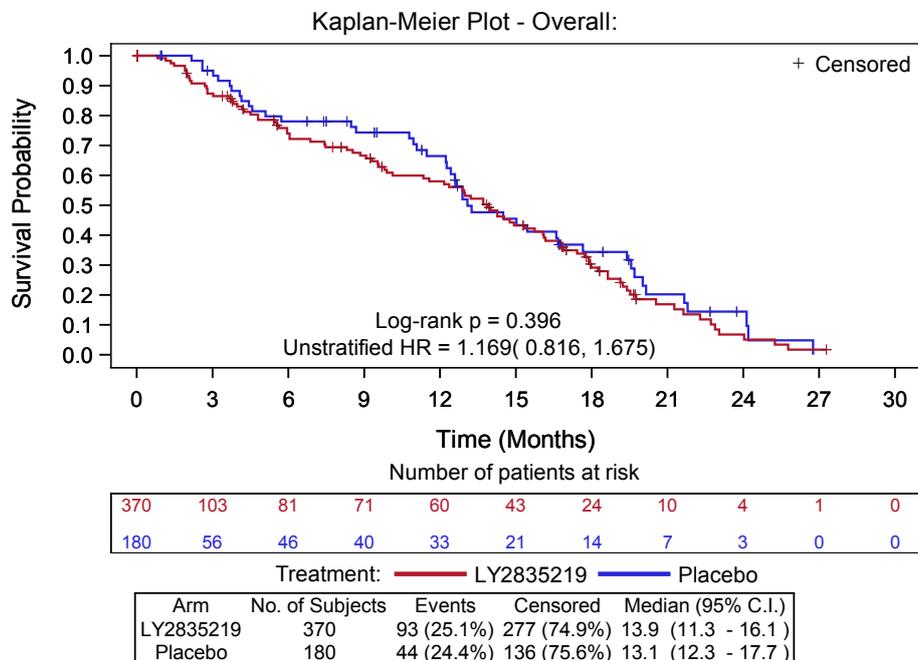


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen)

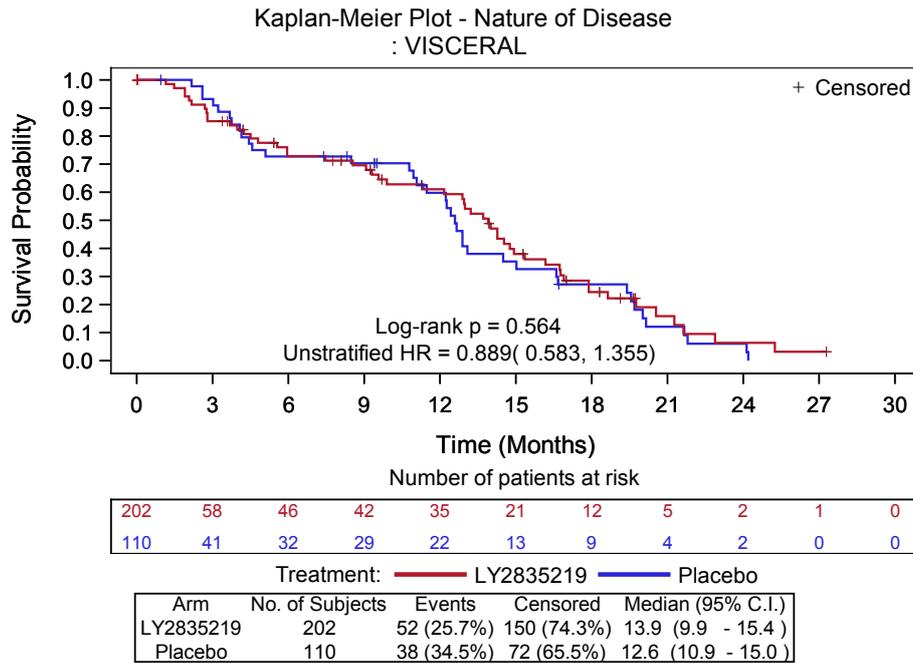


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen)

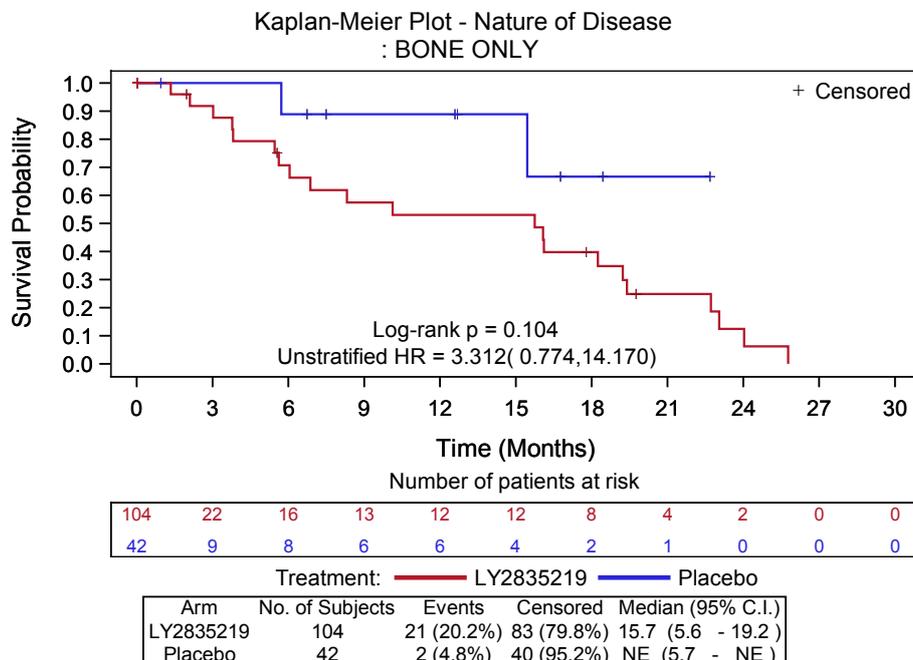


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

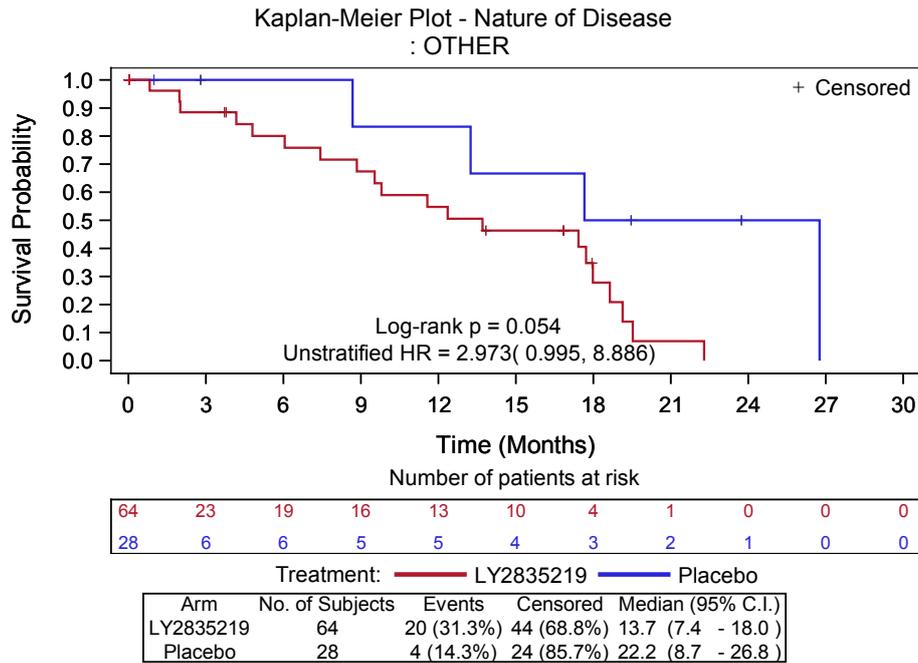


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Belastung durch Haarausfall (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

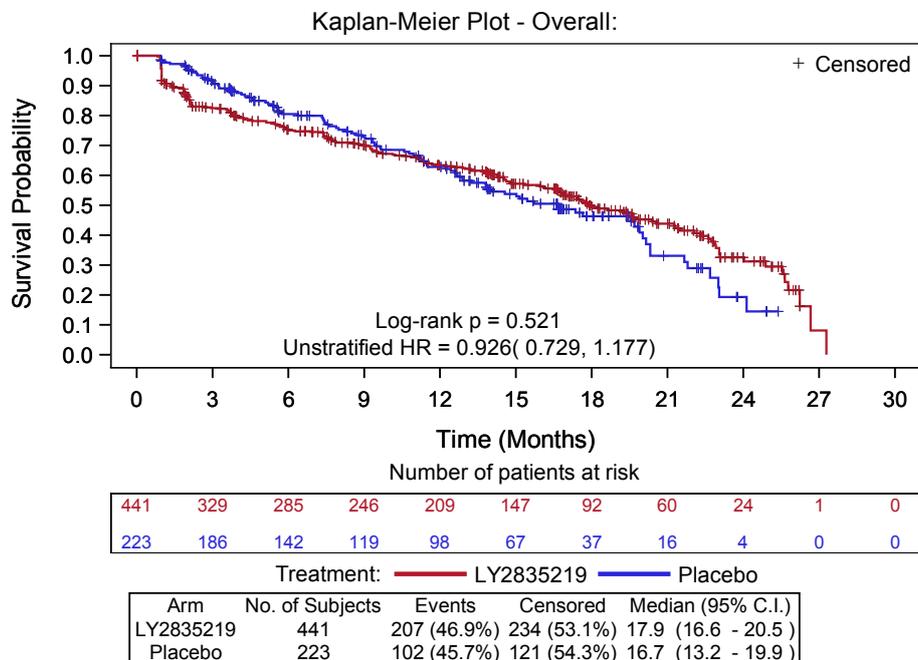


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Gesamtpopulation)

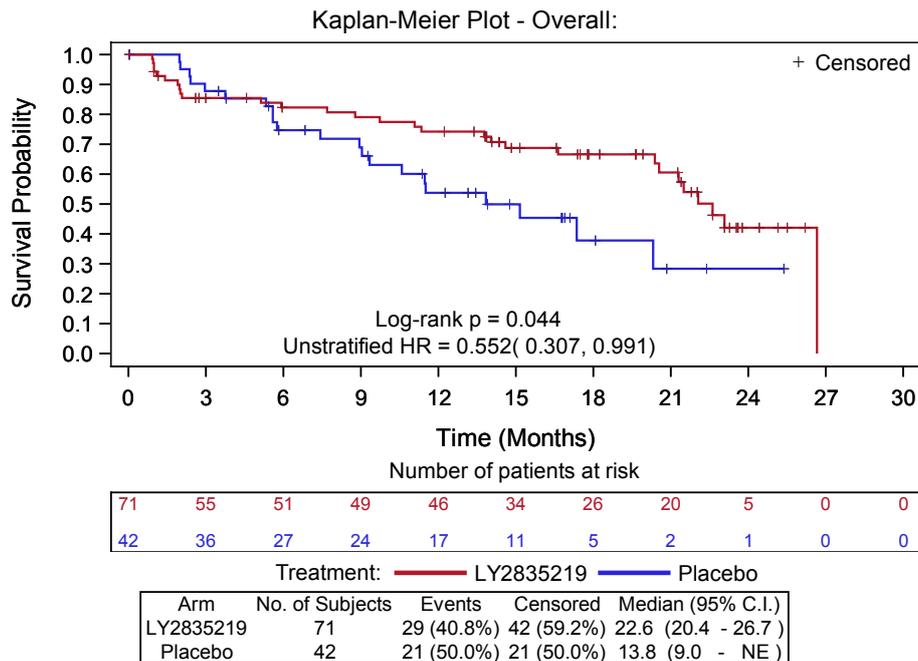


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

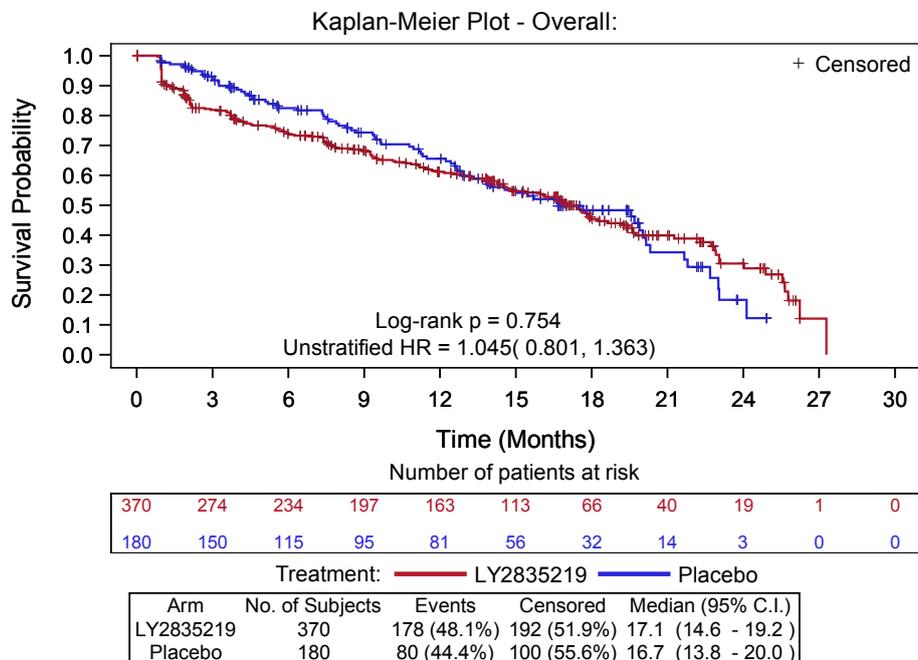


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Postmenopausale Patientinnen)

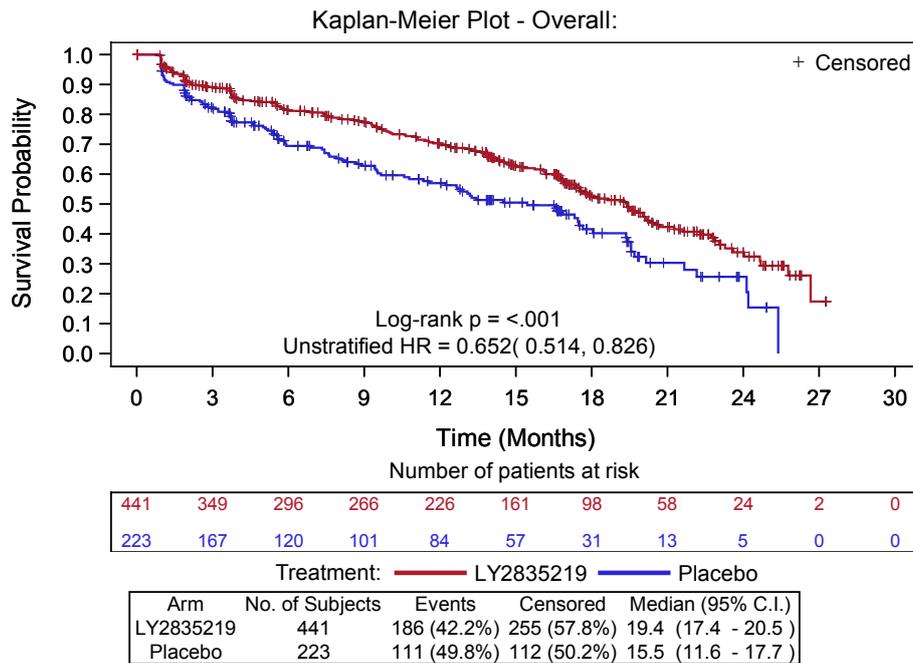


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (Gesamtpopulation)

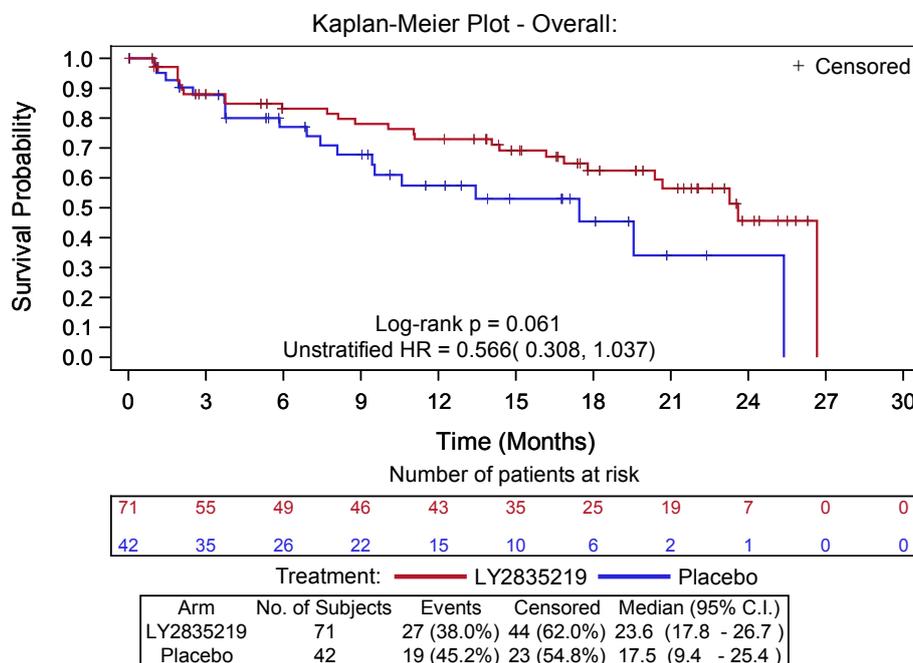


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

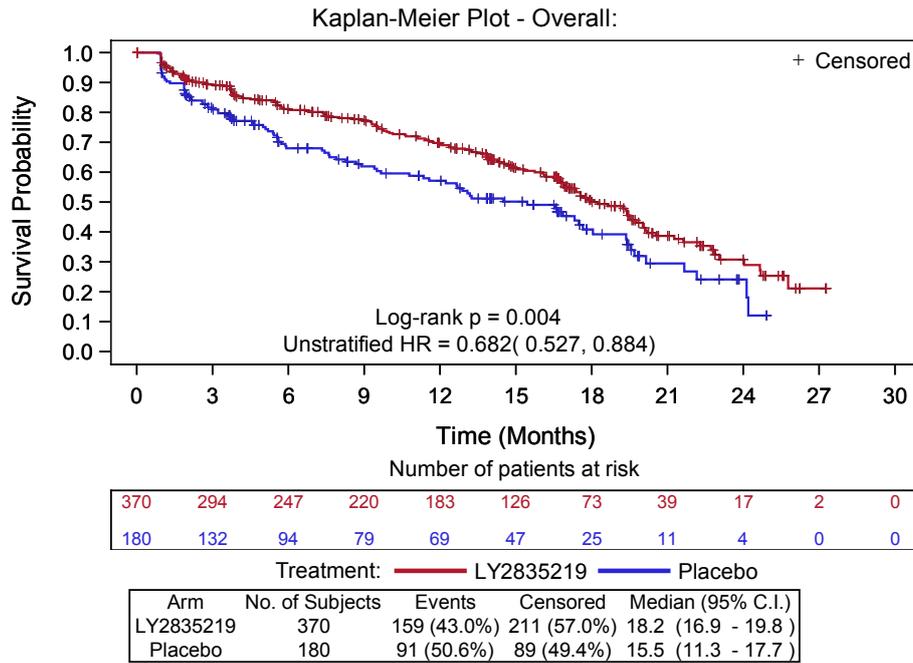


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Armbereich (Postmenopausale Patientinnen)

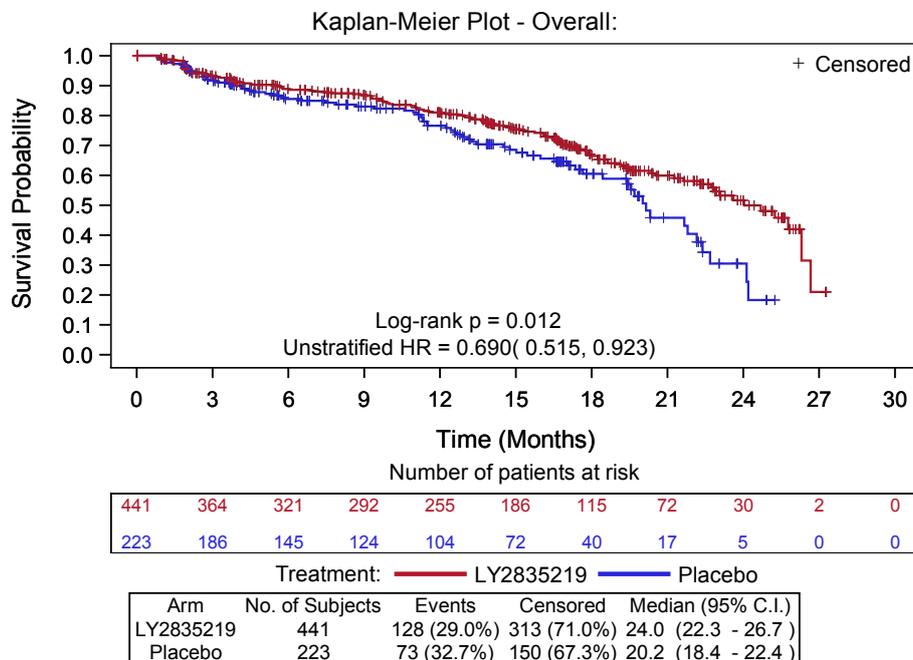


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (Gesamtpopulation)

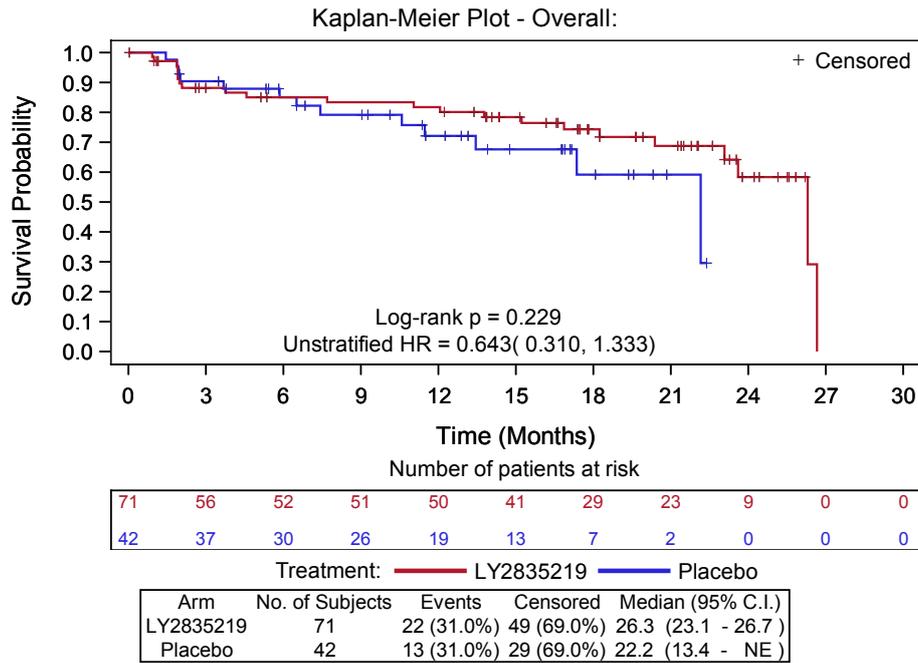


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

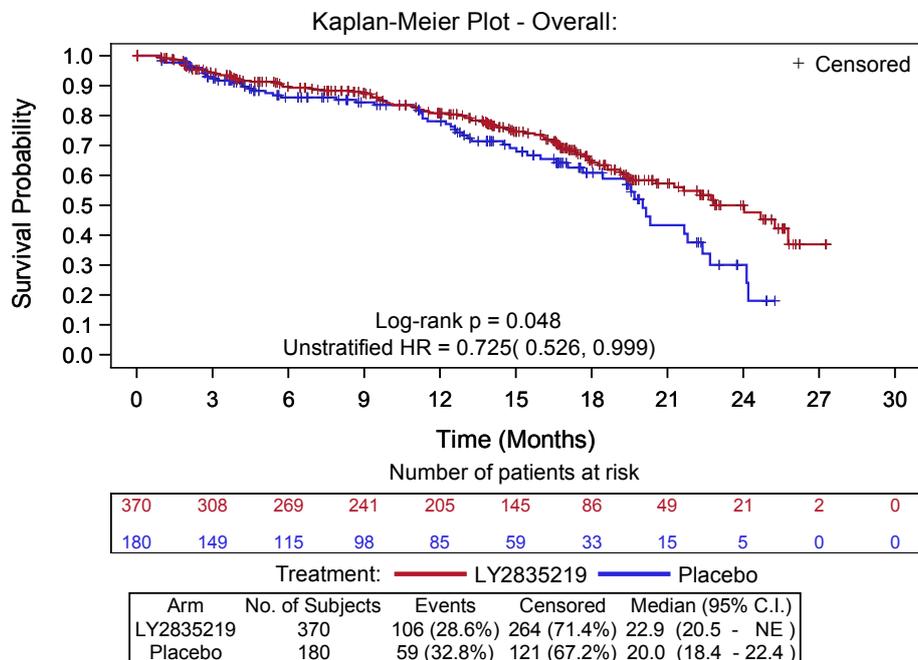


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Symptome im Brustbereich (Postmenopausale Patientinnen)

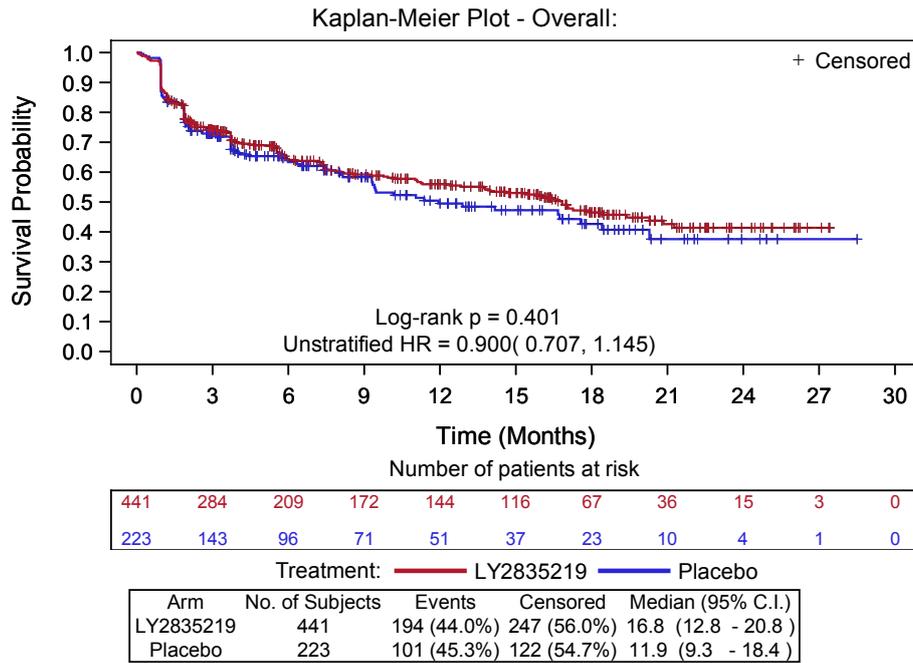


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Gesamtpopulation)

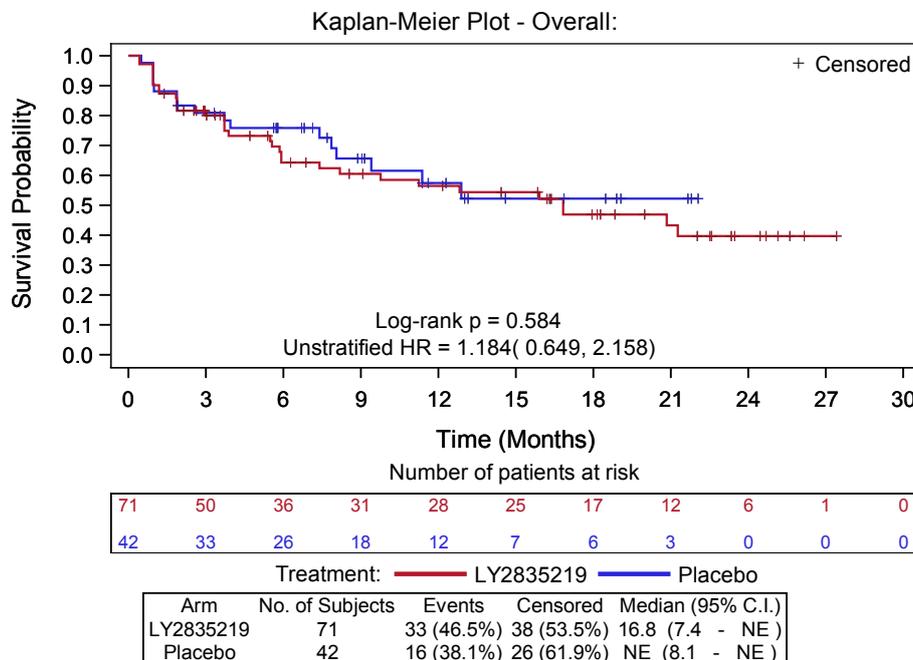


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

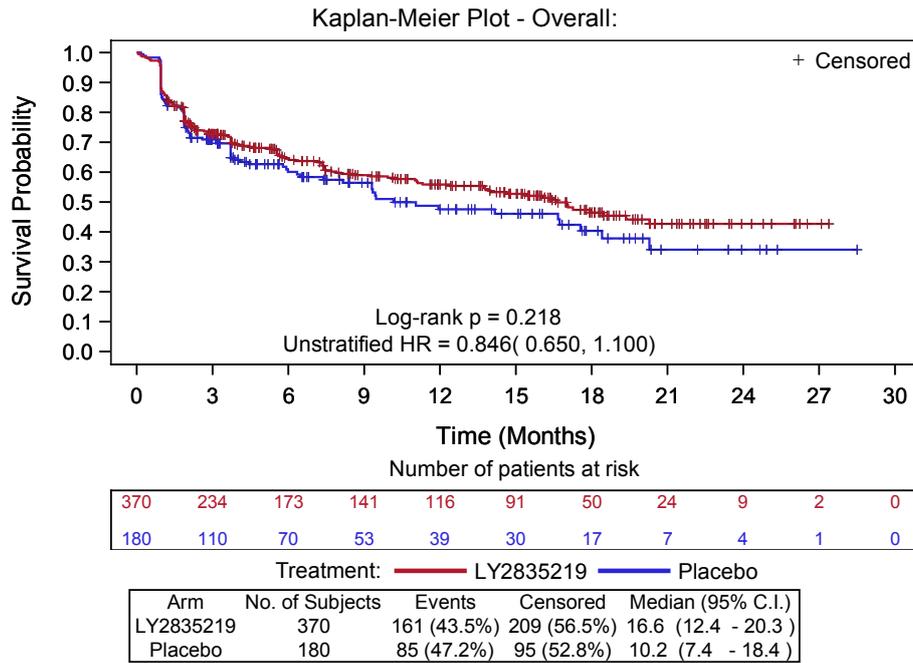


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Postmenopausale Patientinnen)

Anhang 4-G2: Gesundheitszustand – RCT

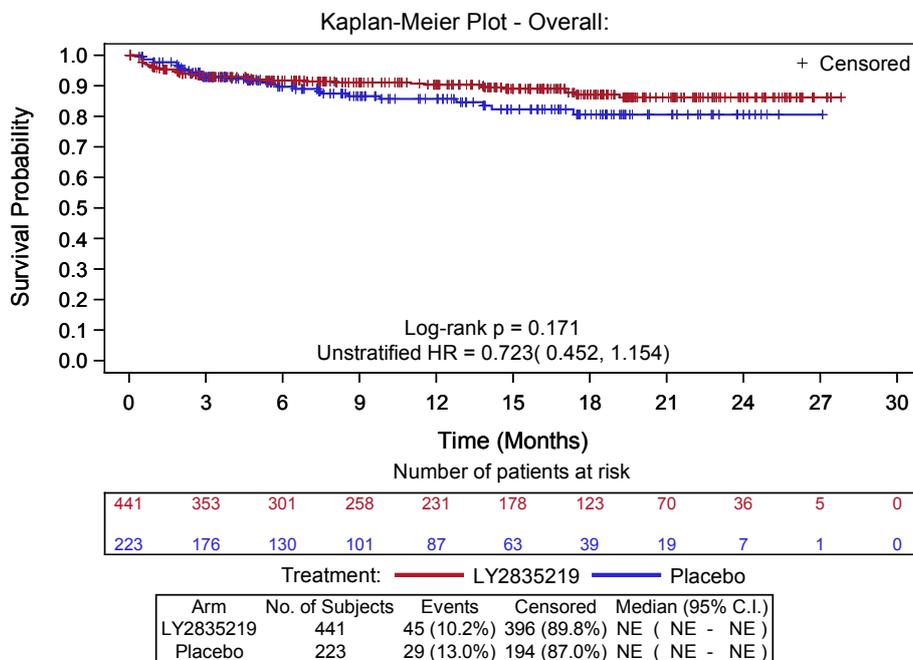


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für ECOG-PS (Gesamtpopulation)

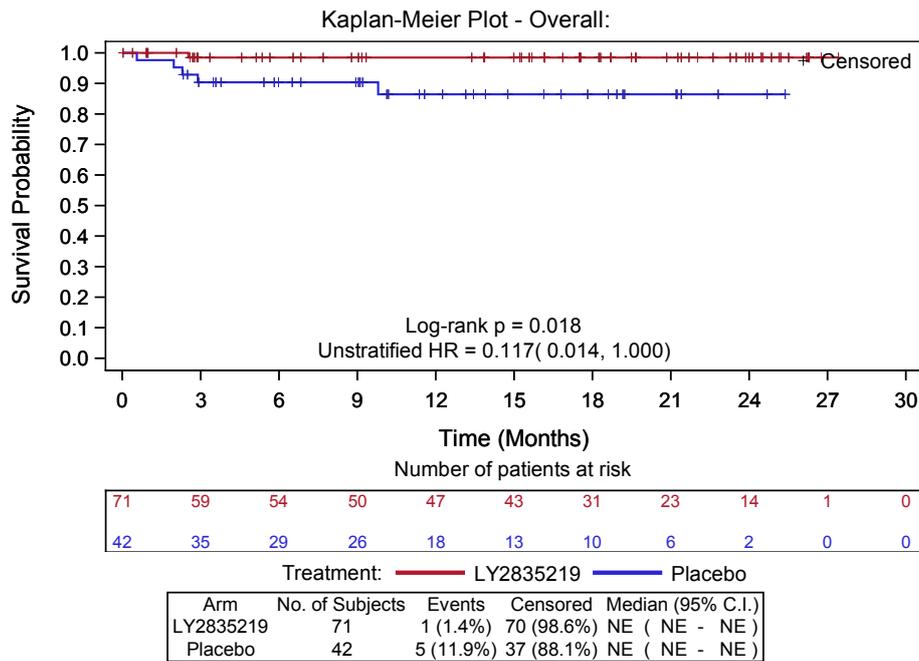


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für ECOG-PS (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

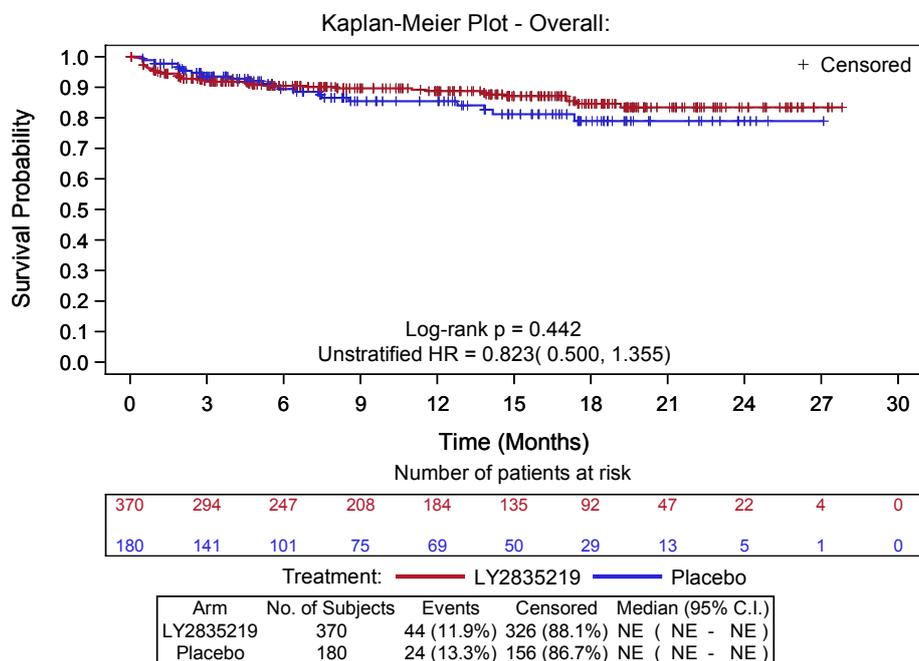


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für ECOG-PS (Postmenopausale Patientinnen)

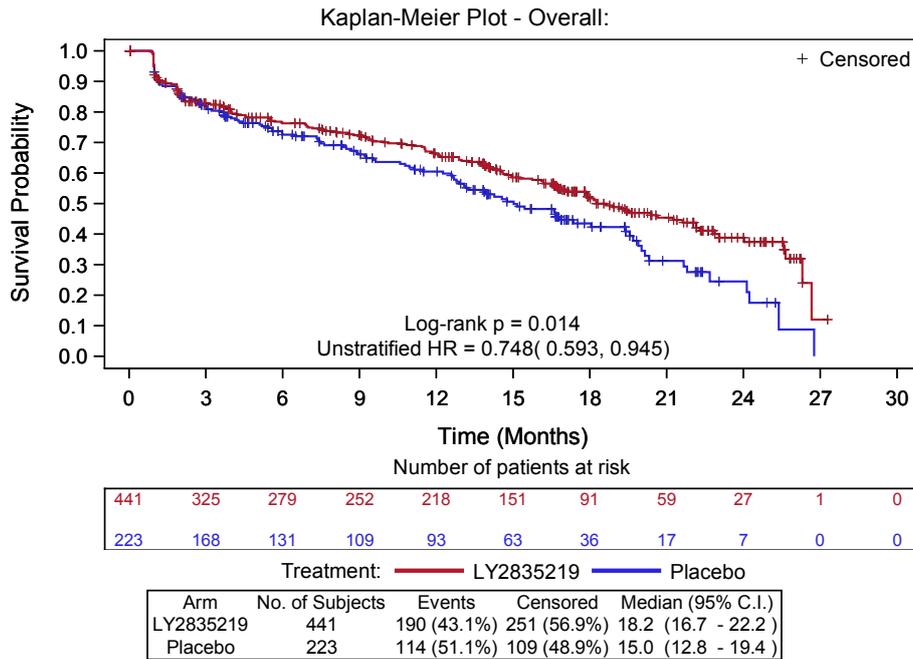


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (7 Punkte) (Gesamtpopulation)

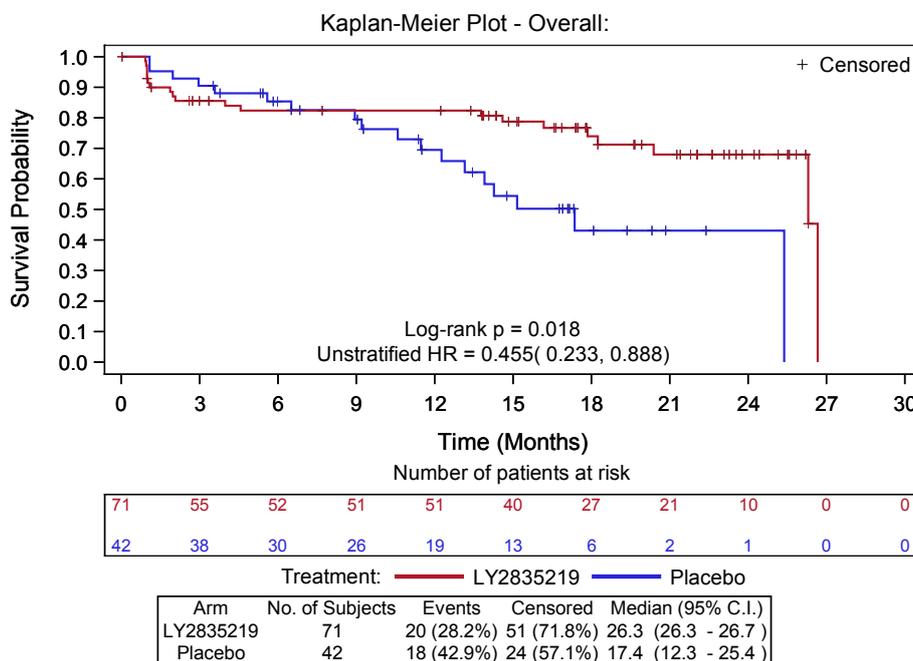


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (7 Punkte) (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

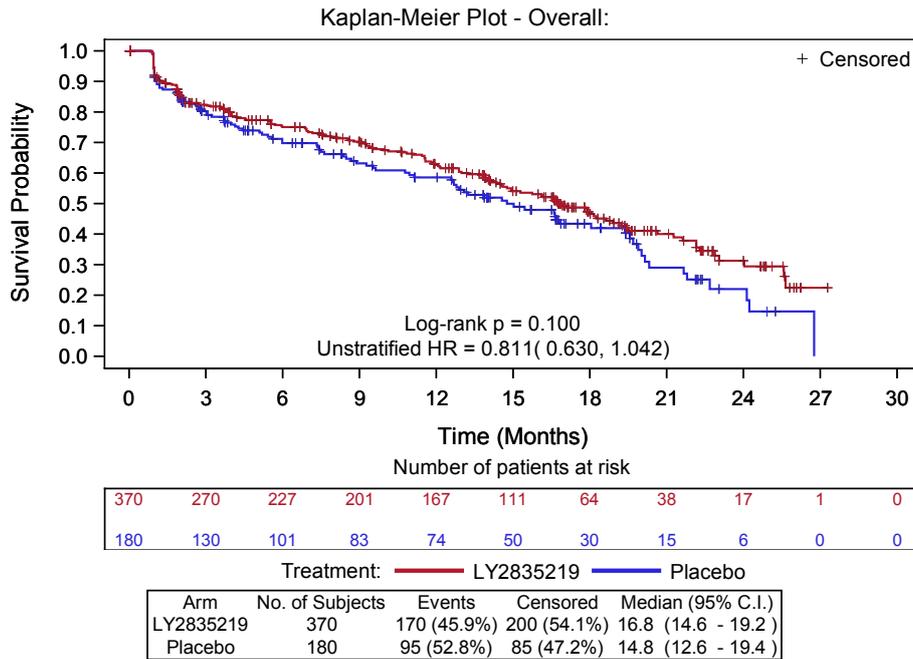


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (7 Punkte) (Postmenopausale Patientinnen)

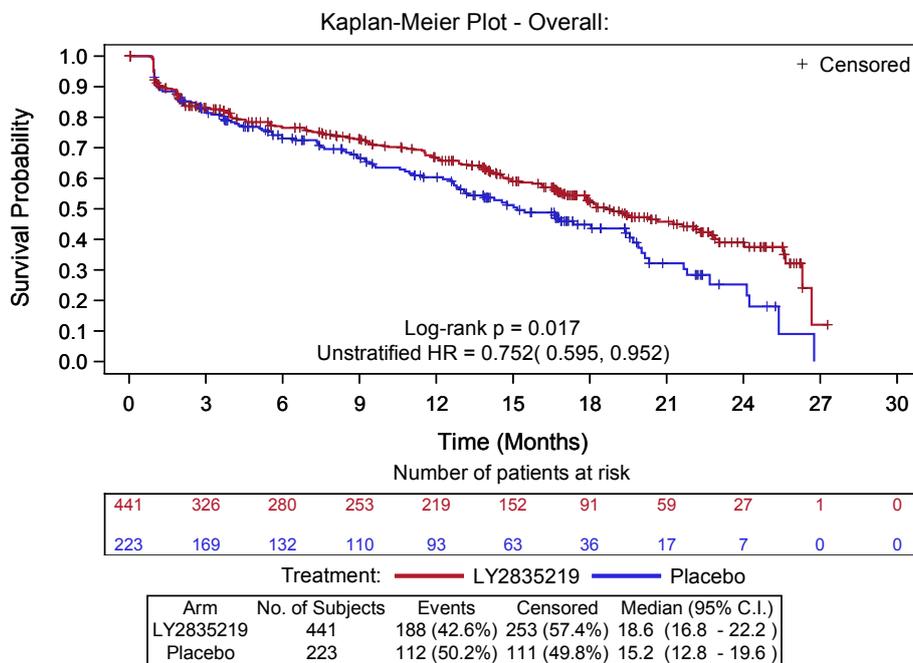


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (10 Punkte) (Gesamtpopulation)

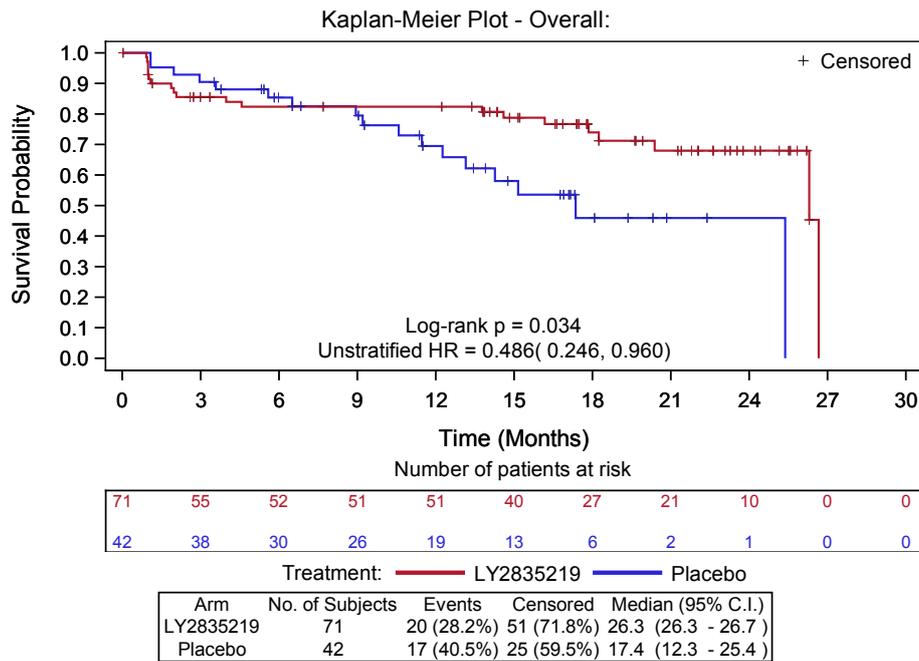


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (10 Punkte) (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

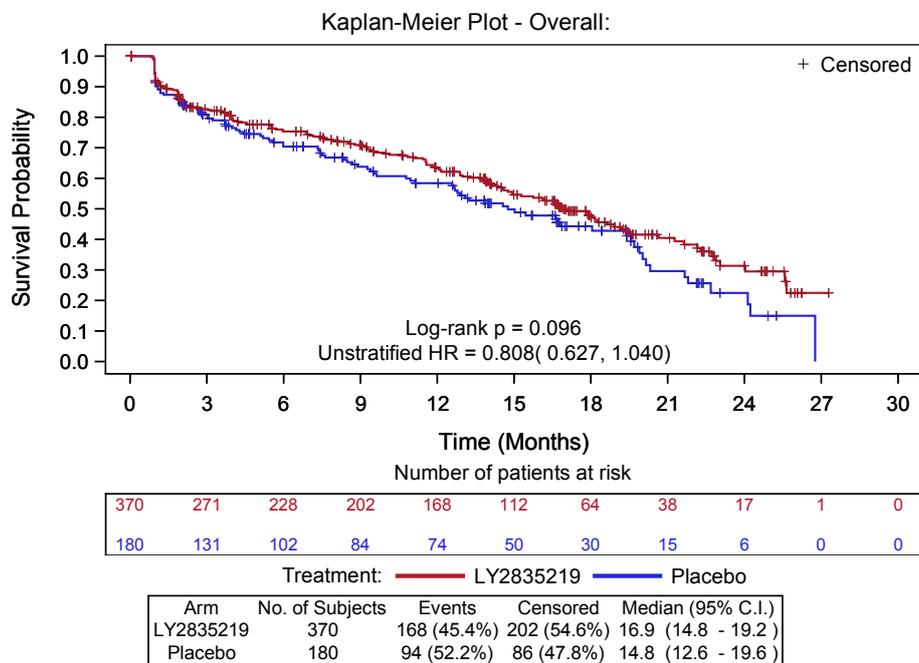


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für EQ 5D VAS (10 Punkte) (Postmenopausale Patientinnen)

**Anhang 4-G3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**

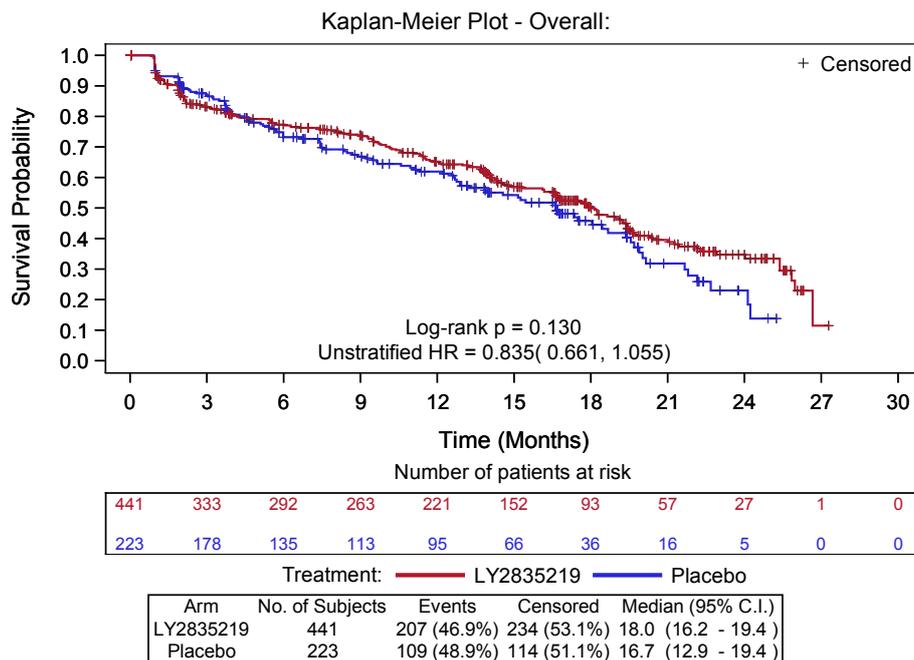


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (Gesamtpopulation)

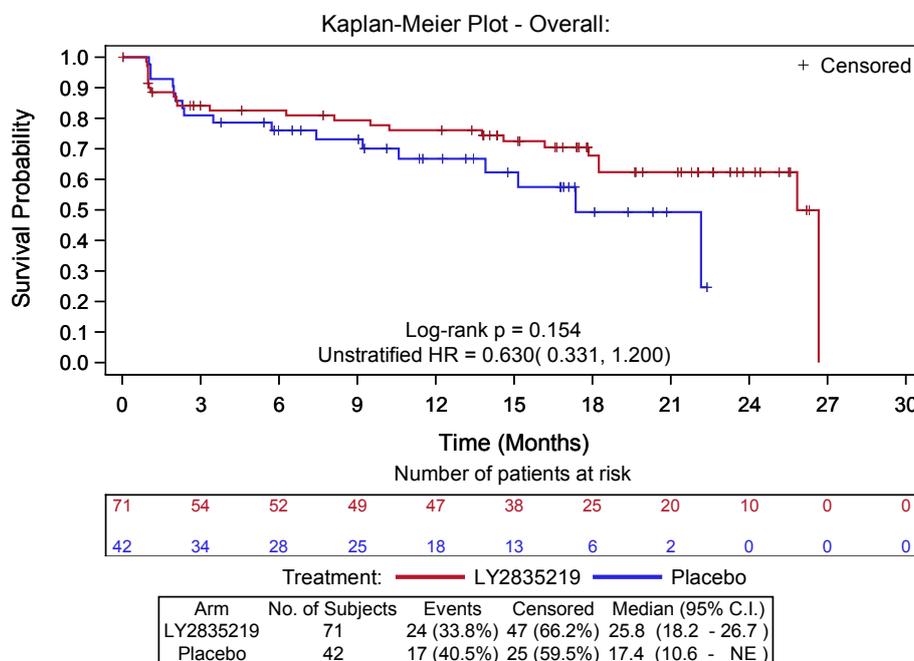


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

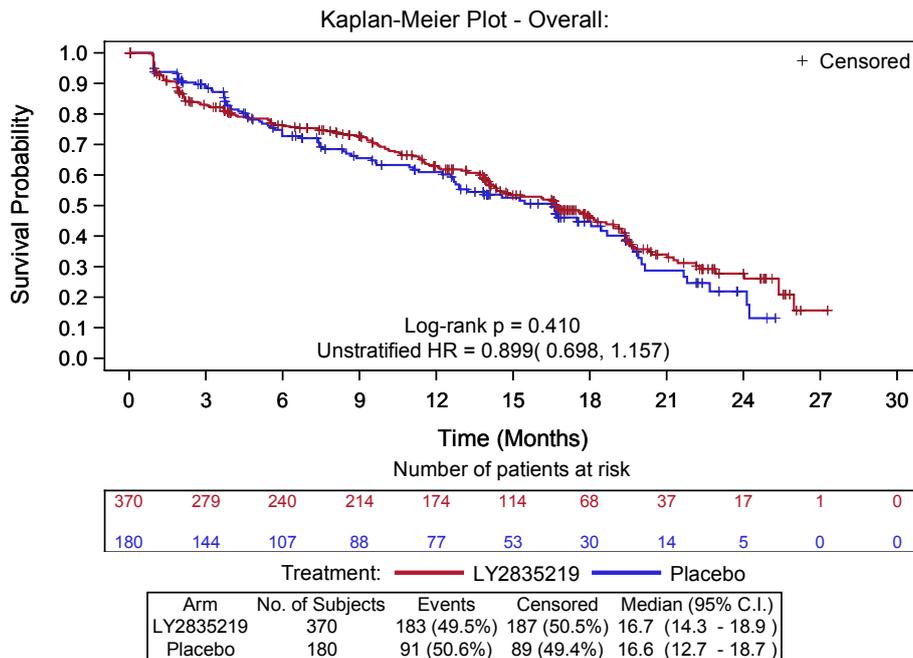


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus (Postmenopausale Patientinnen)

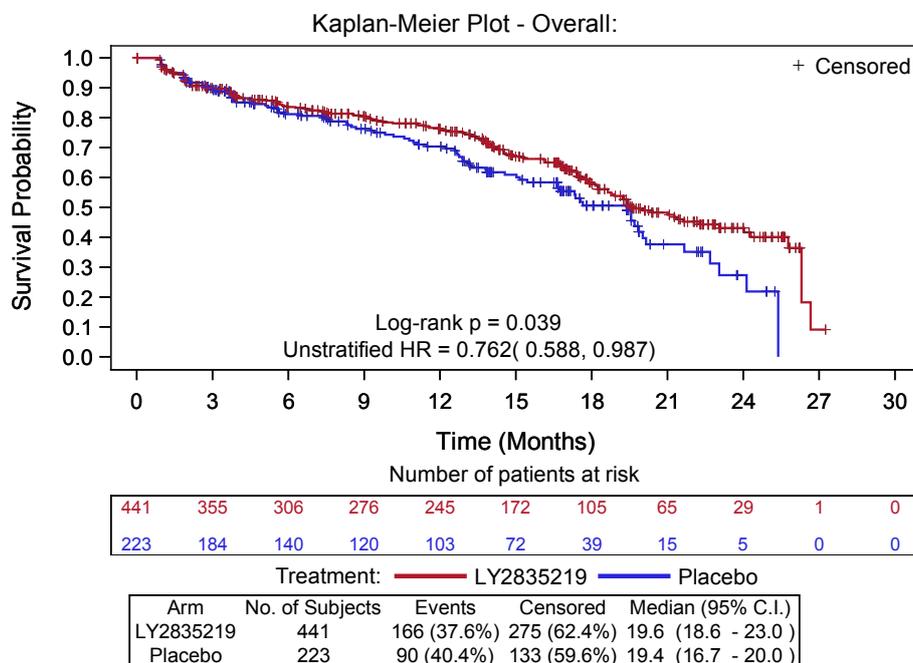


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (Gesamtpopulation)

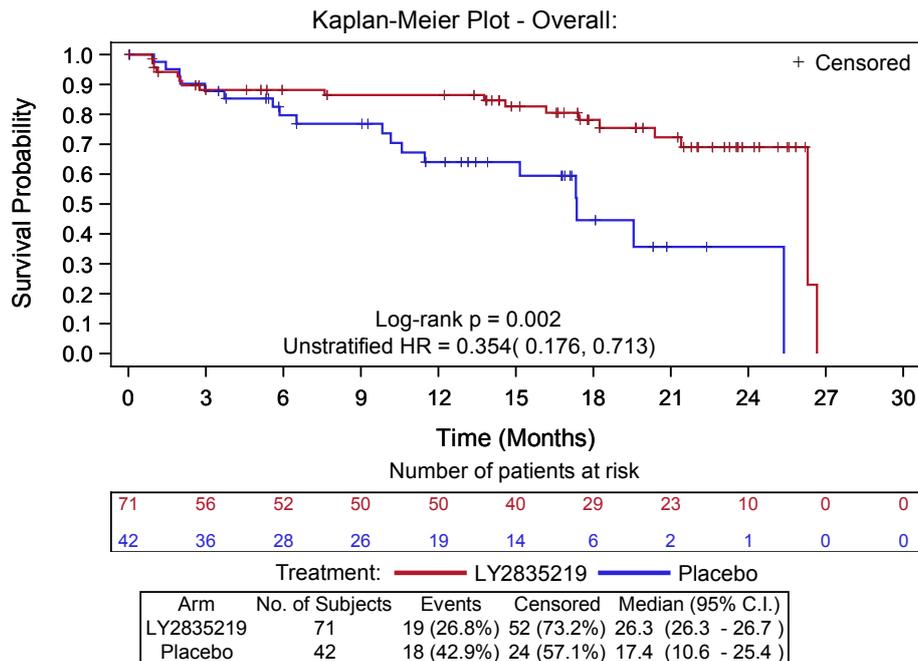


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

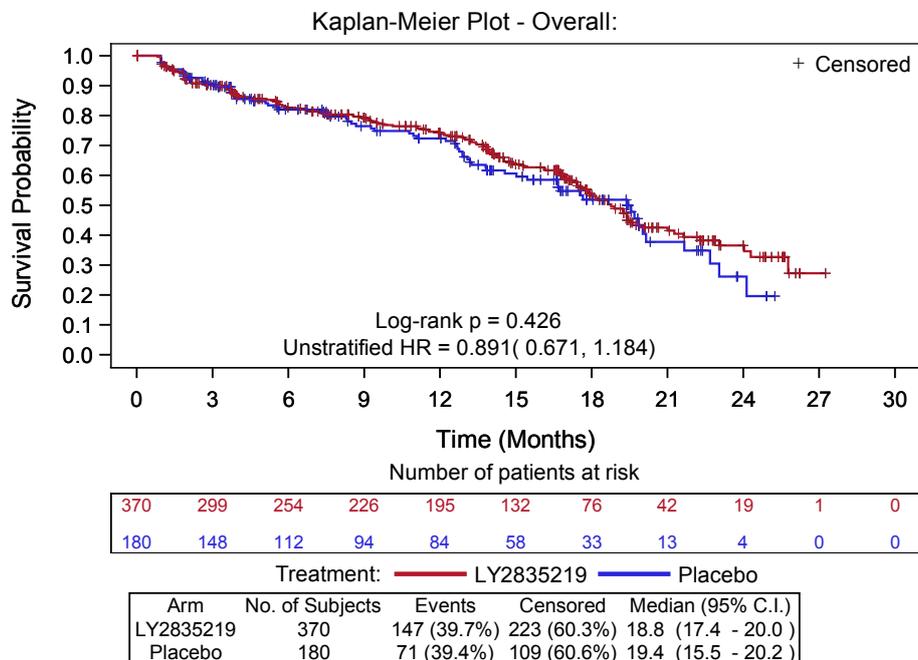


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion (Postmenopausale Patientinnen)

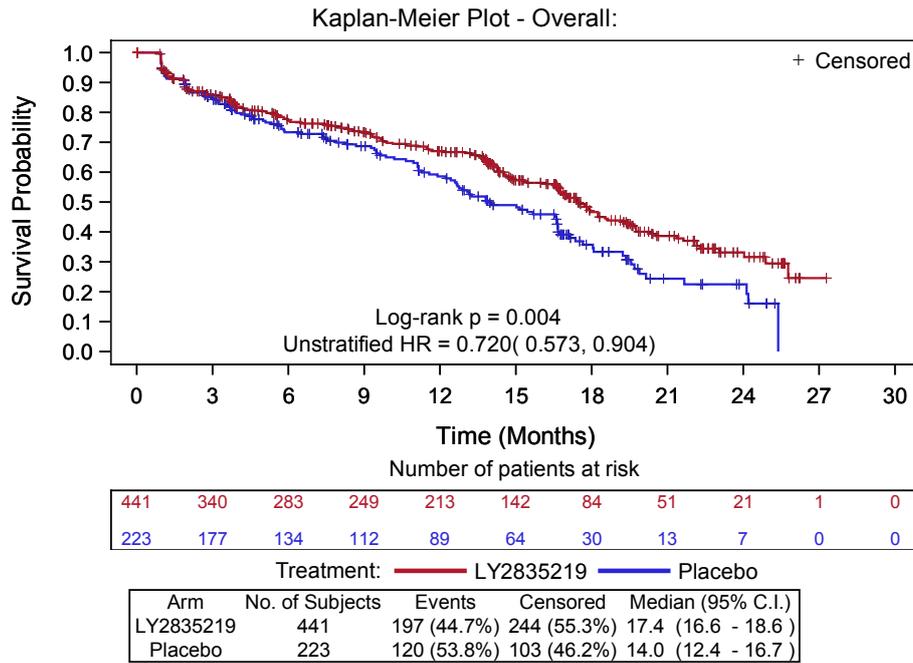


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Gesamtpopulation)

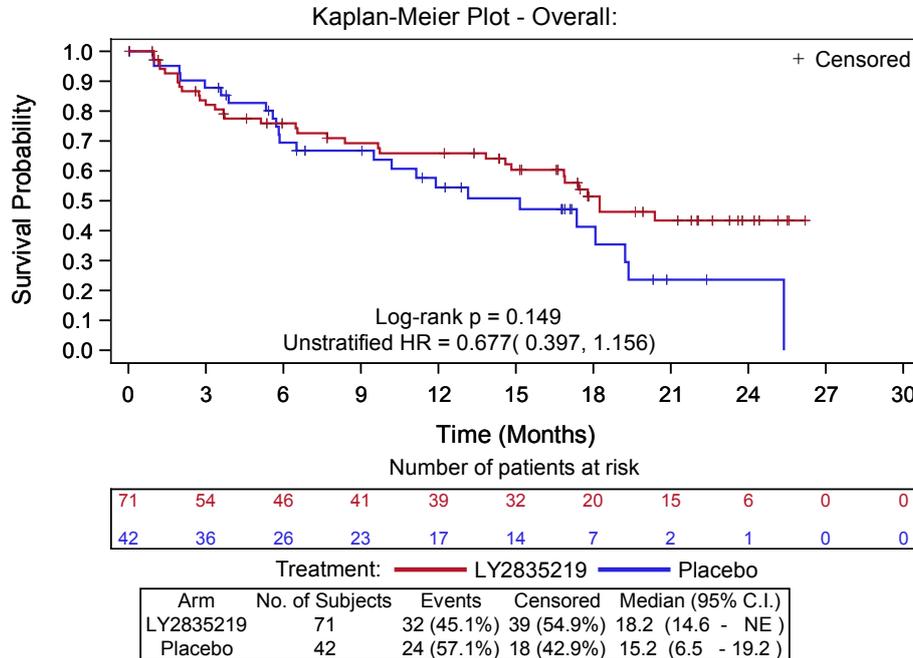


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

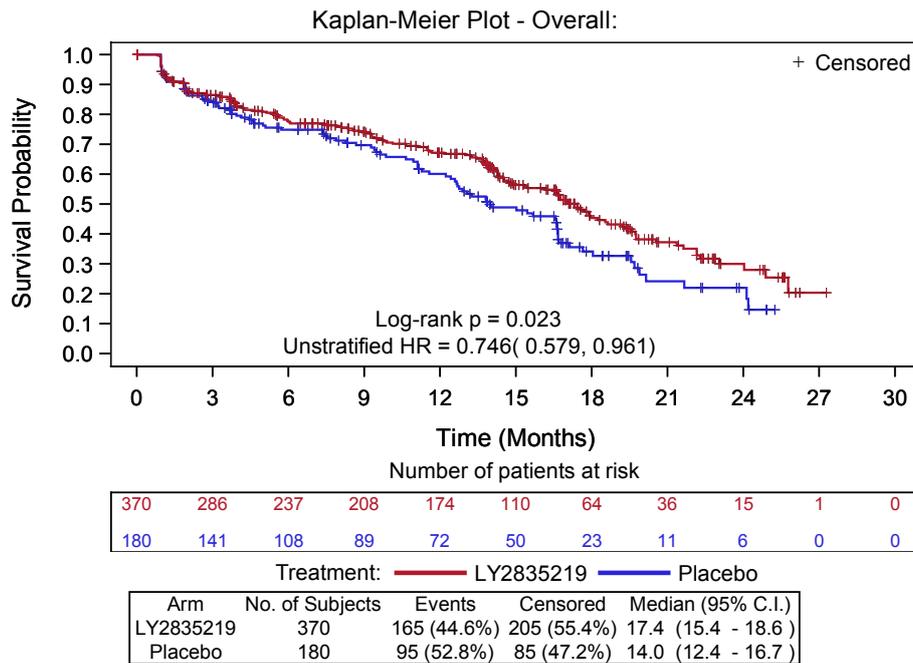


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen)

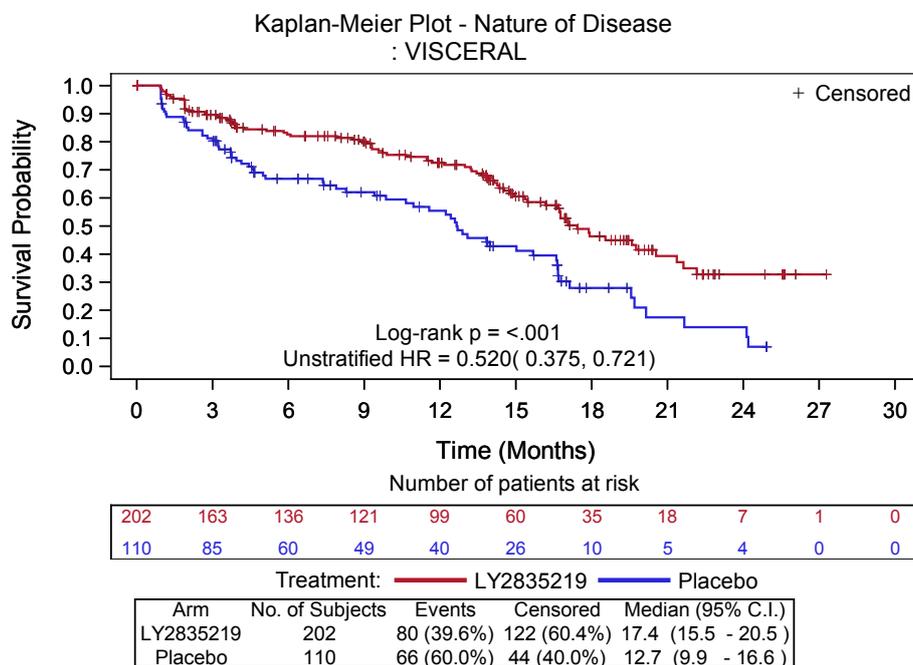


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen)

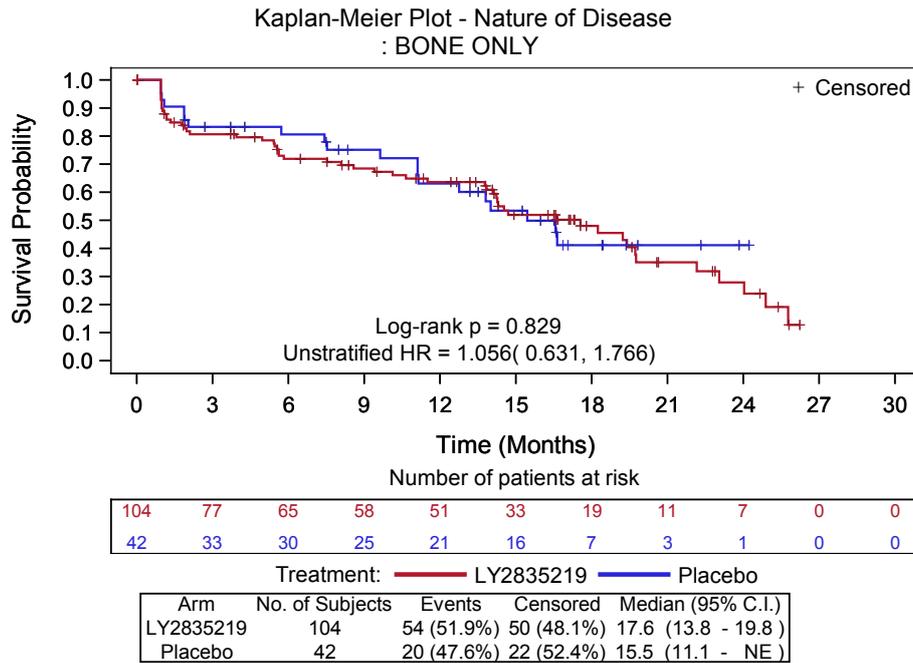


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

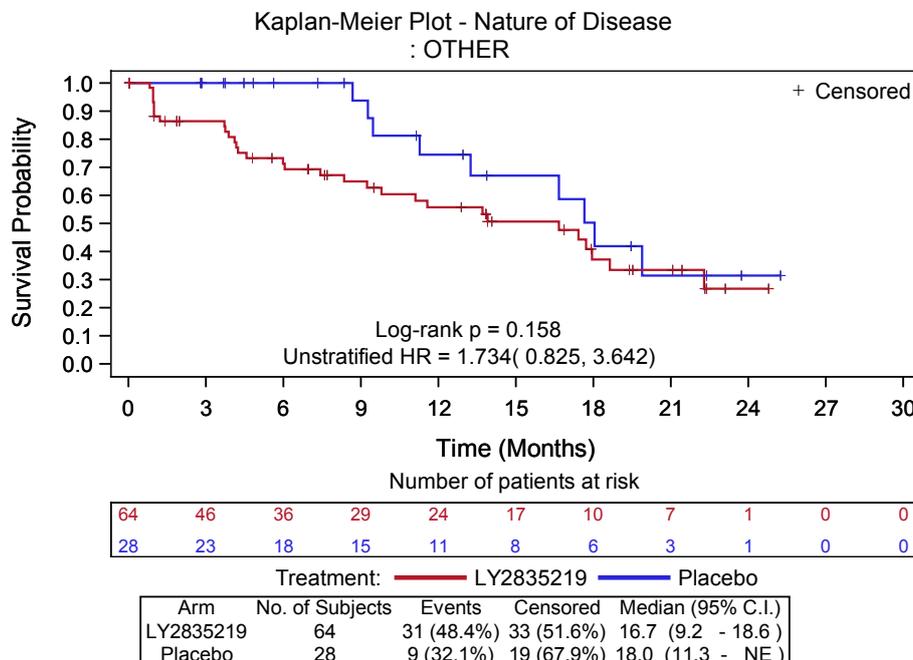


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

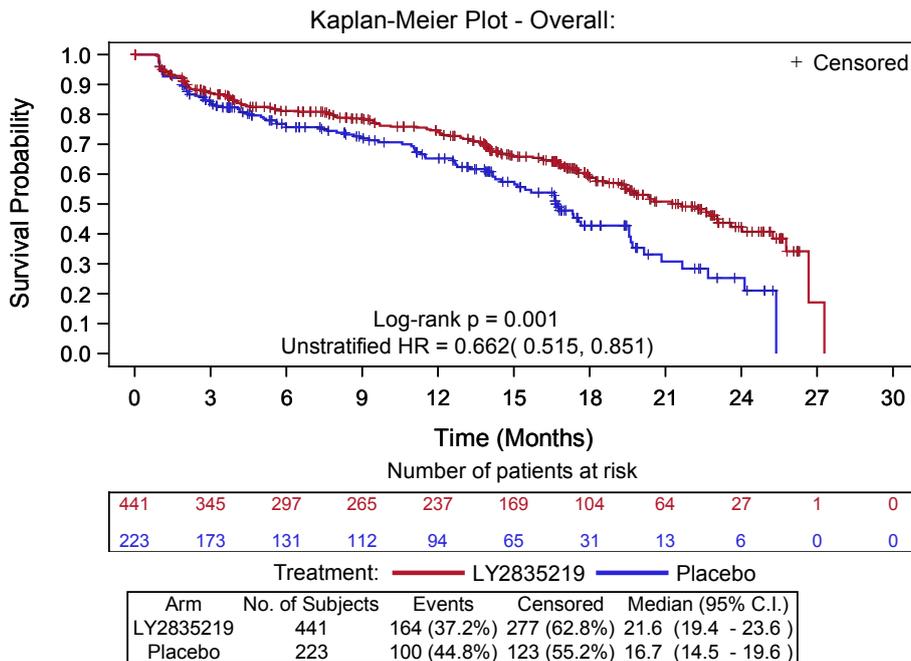


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (Gesamtpopulation)

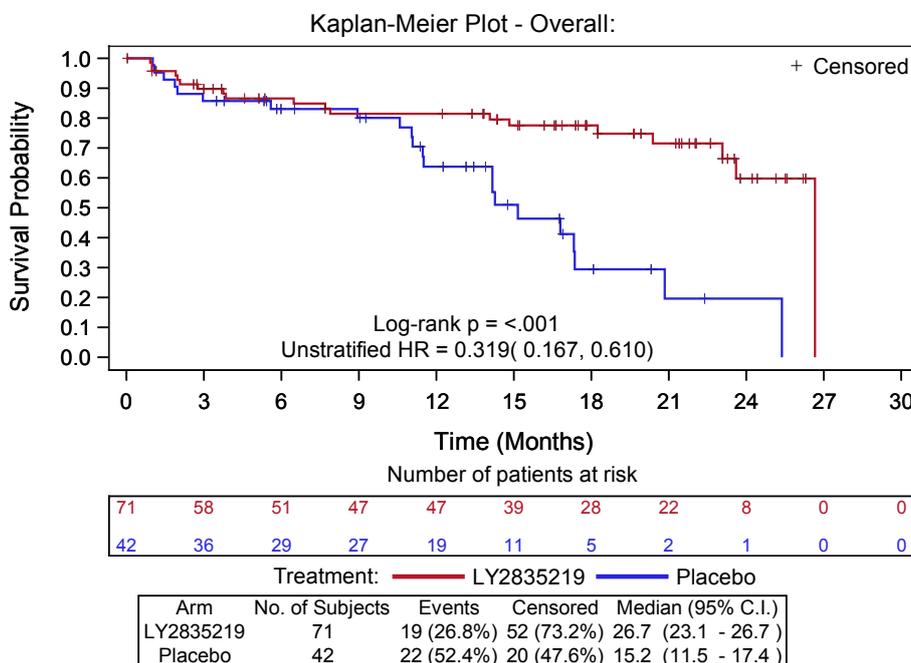


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

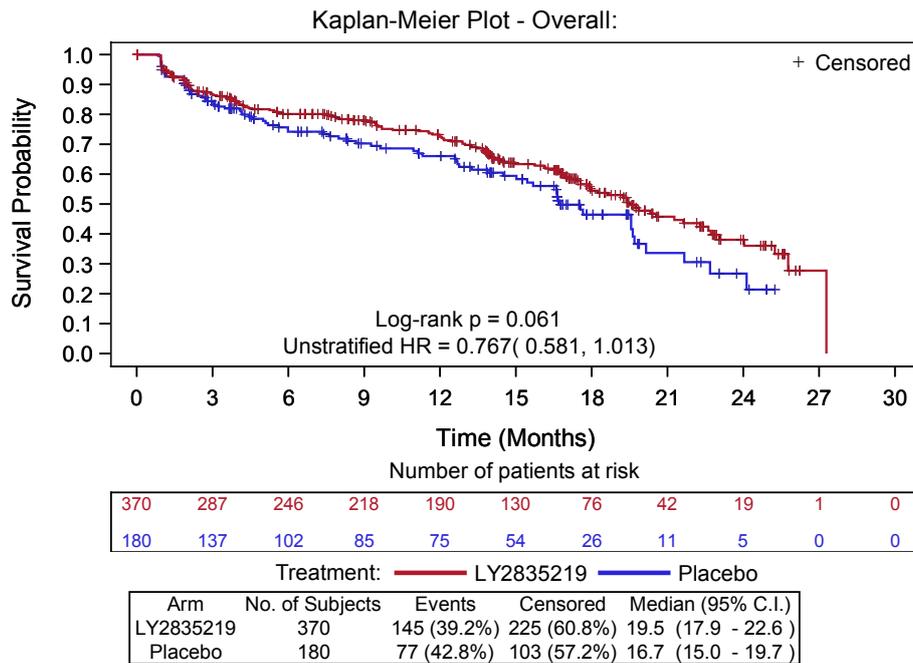


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion (Postmenopausale Patientinnen)

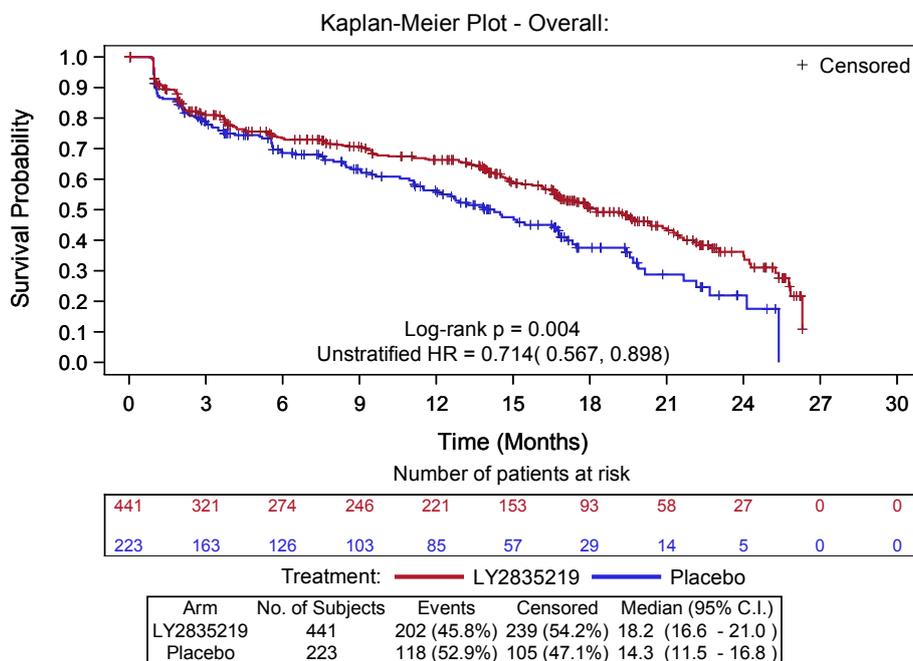


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (Gesamtpopulation)

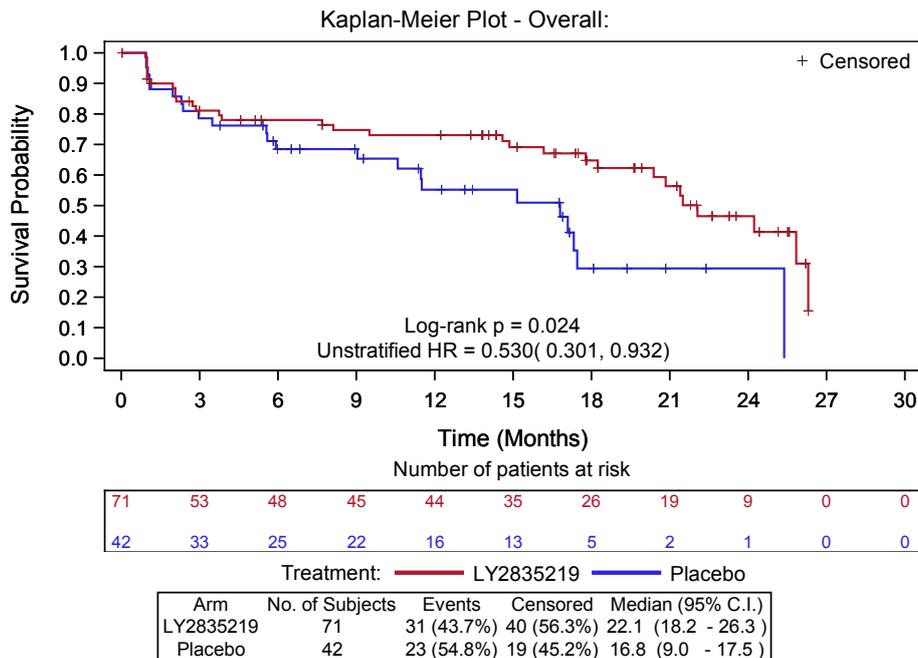


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

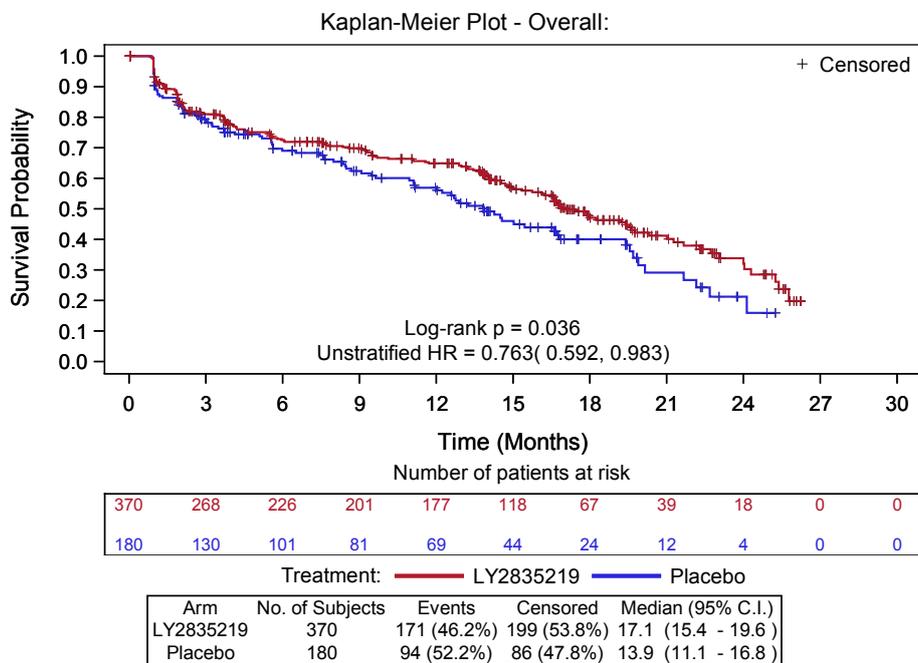


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (Postmenopausale Patientinnen)

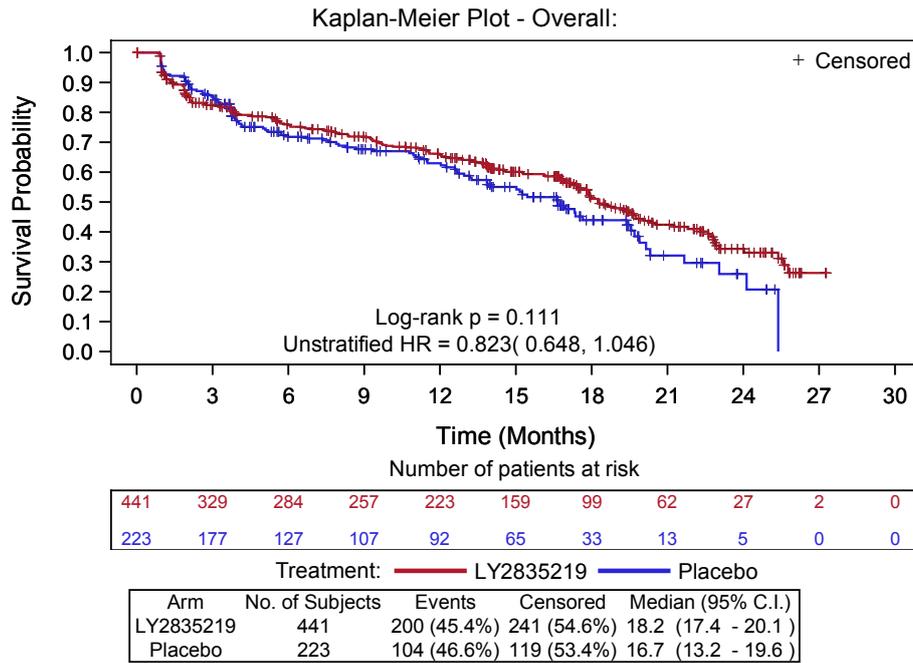


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (Gesamtpopulation)

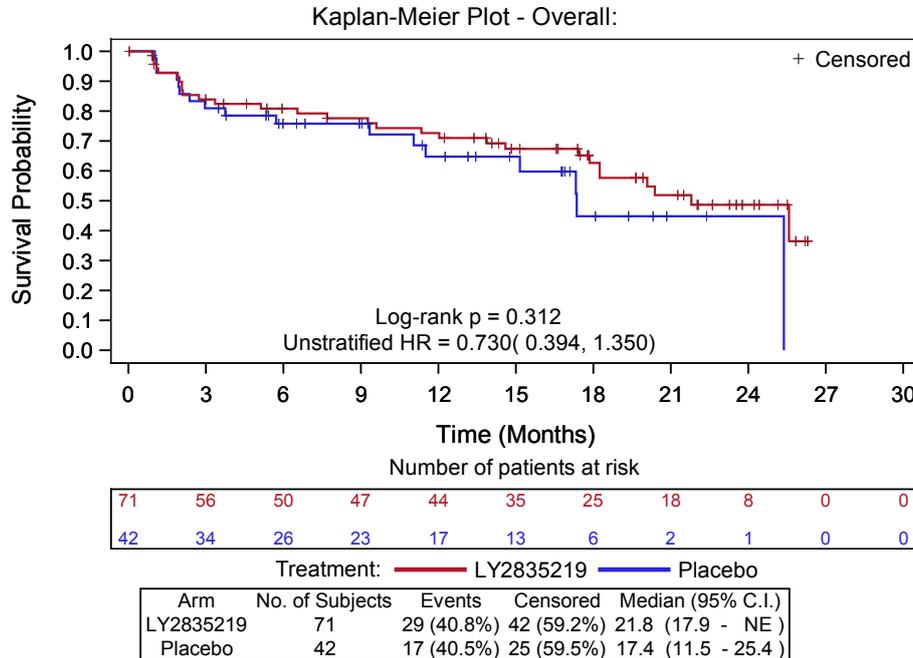


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

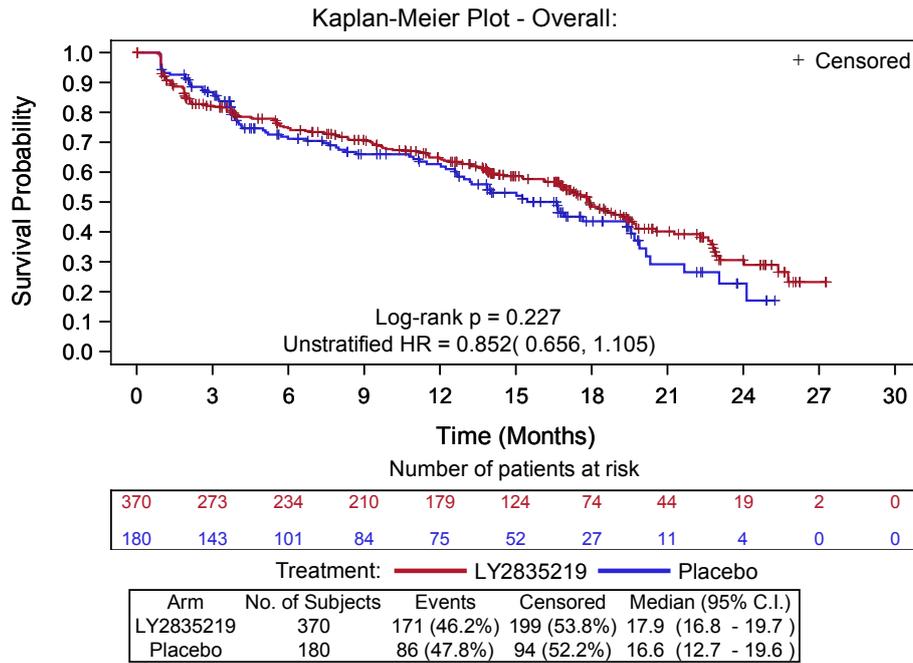


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion (Postmenopausale Patientinnen)

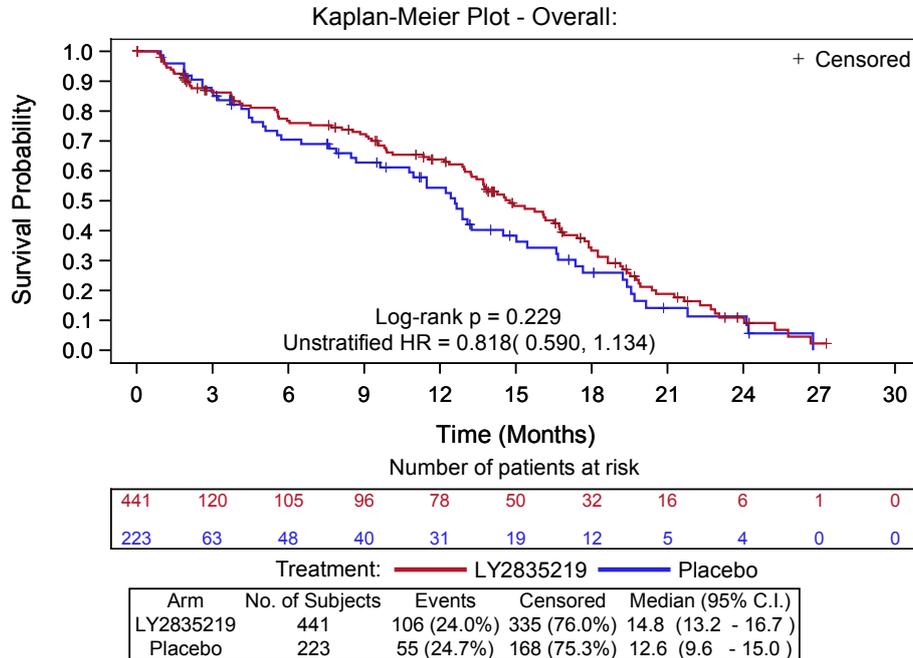


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (Gesamtpopulation)

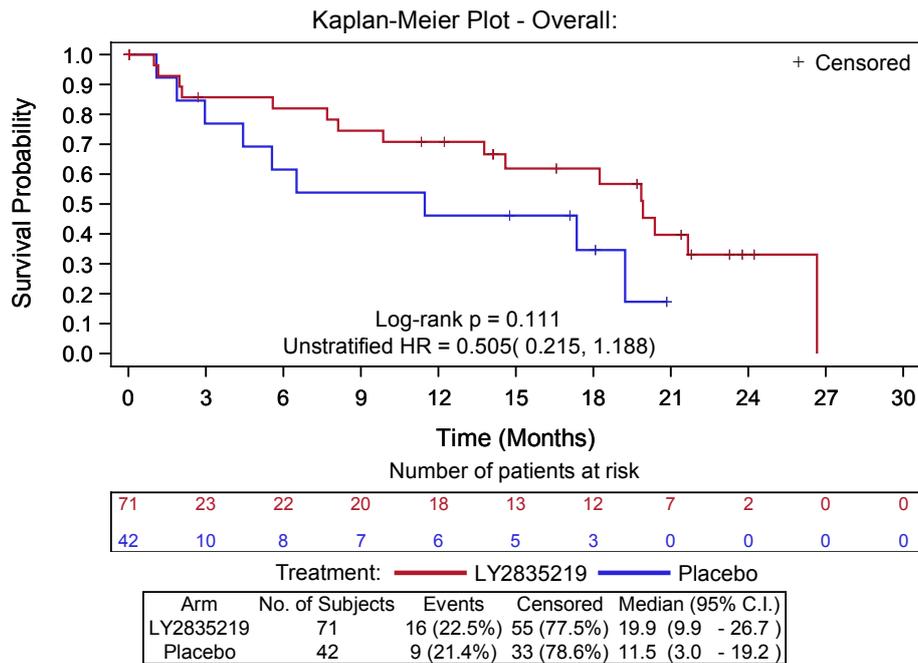


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

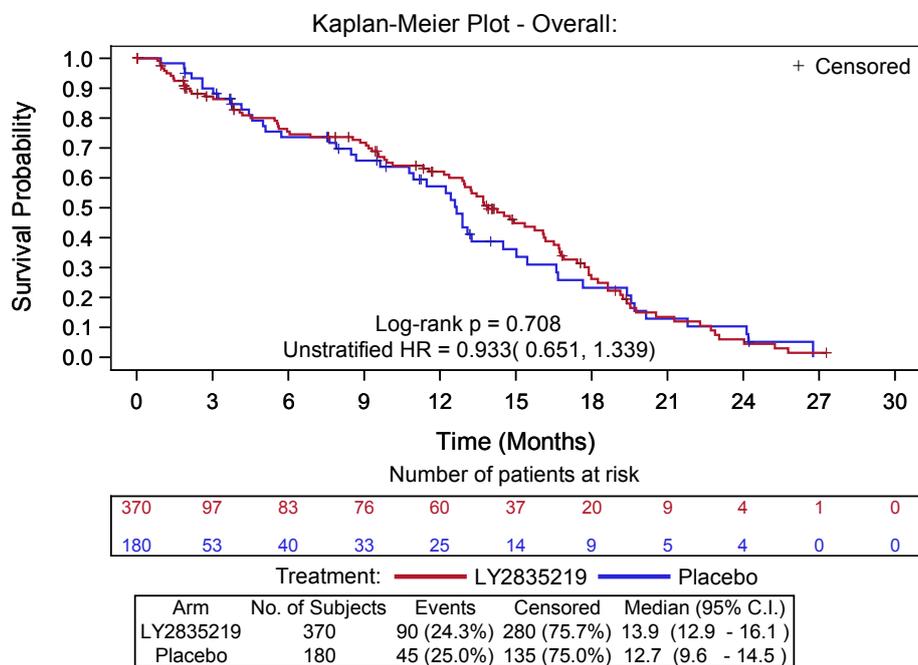


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Freude an Sex (Postmenopausale Patientinnen)

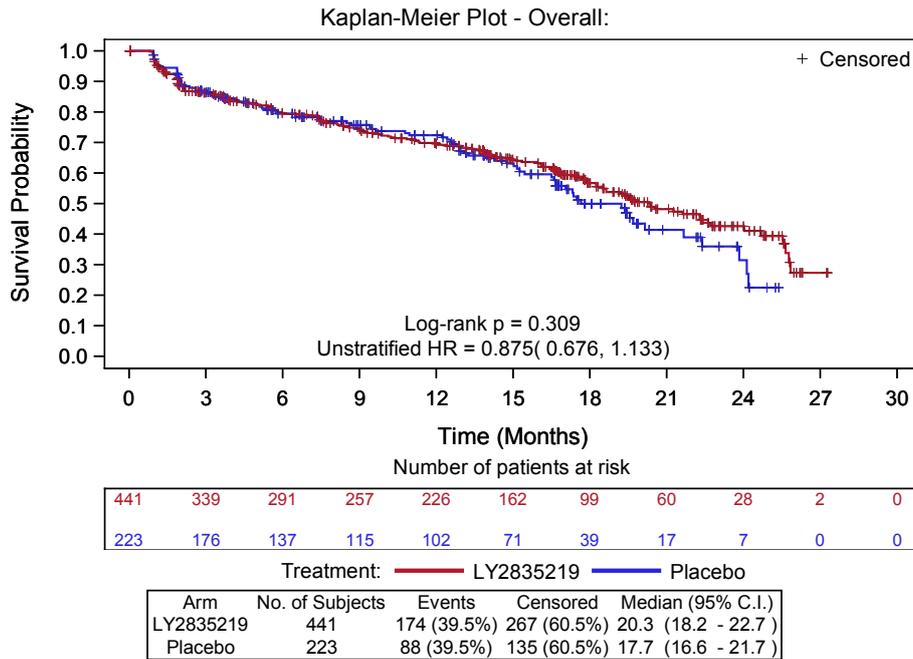


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Gesamtpopulation)

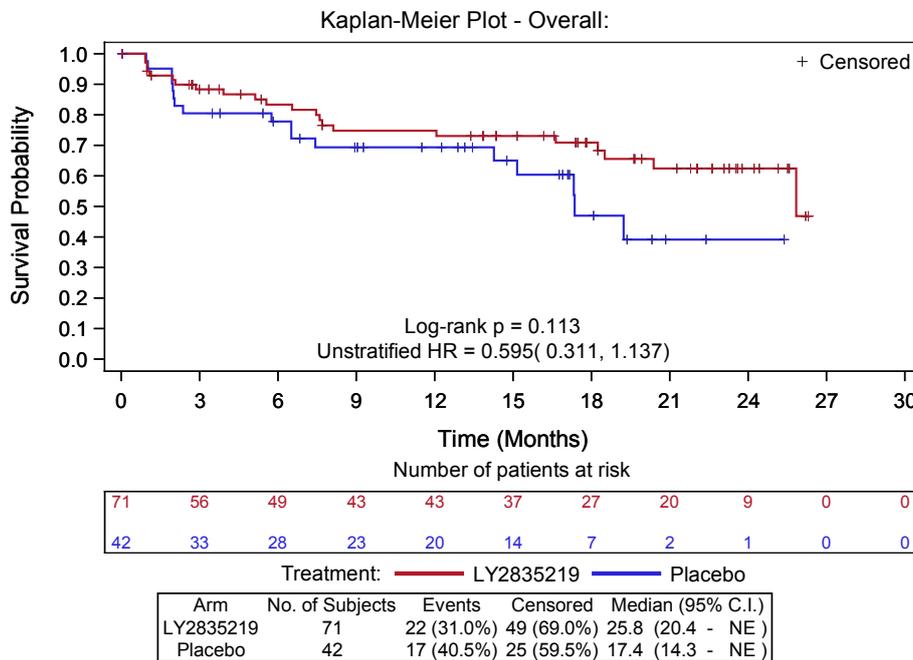


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

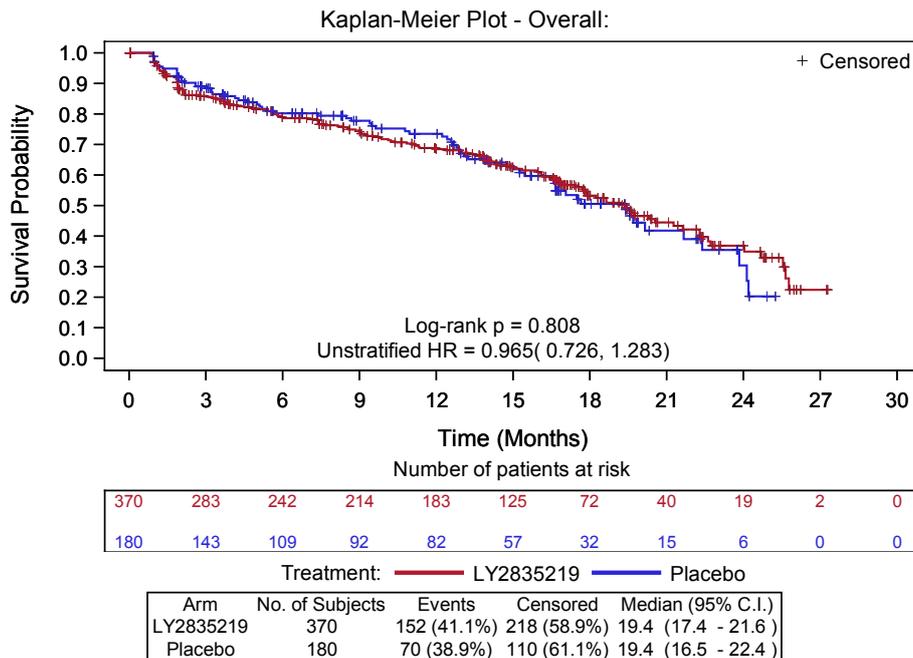


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Postmenopausale Patientinnen)

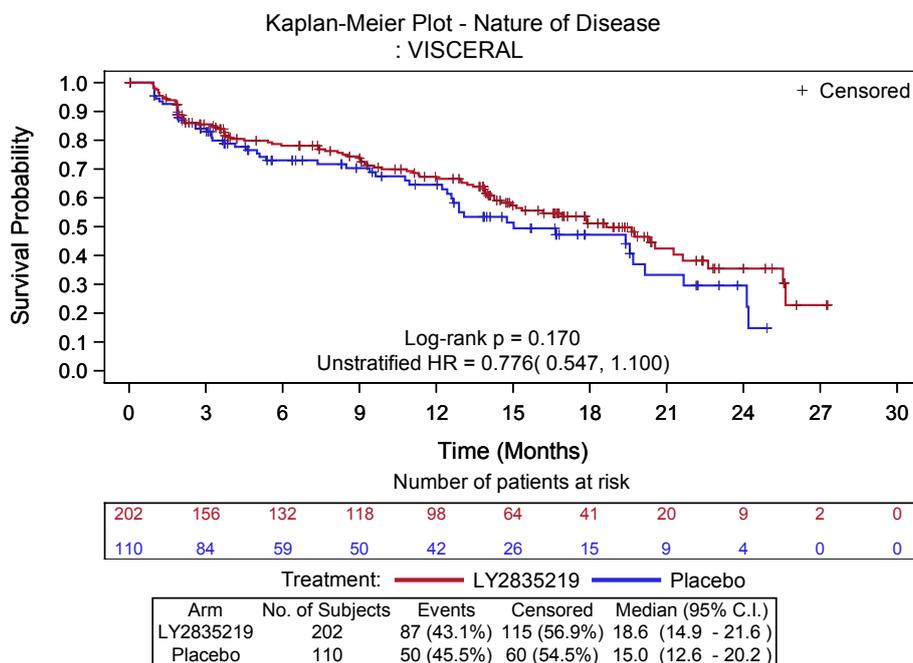


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit viszeralen Metastasen)

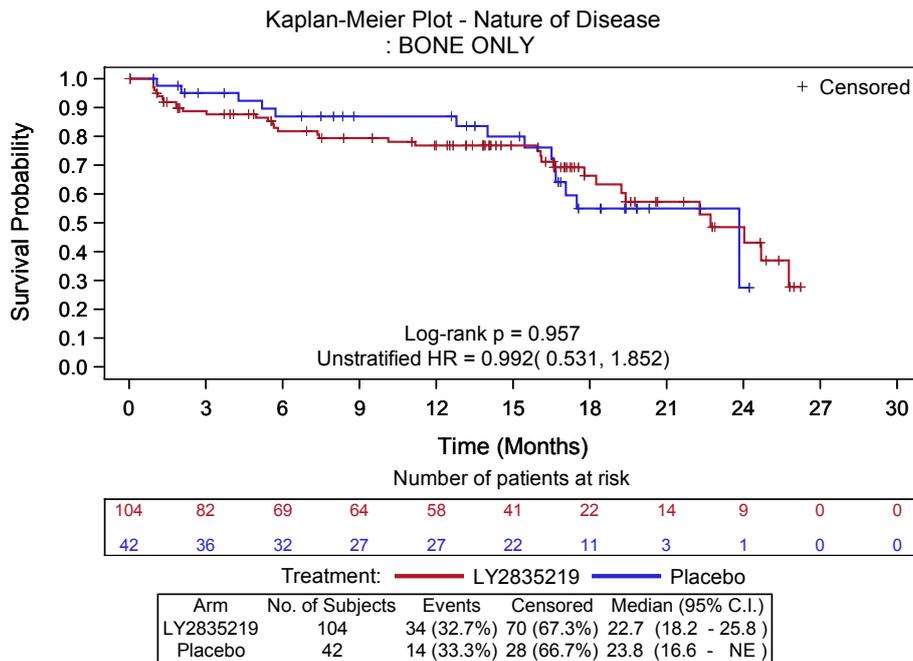


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

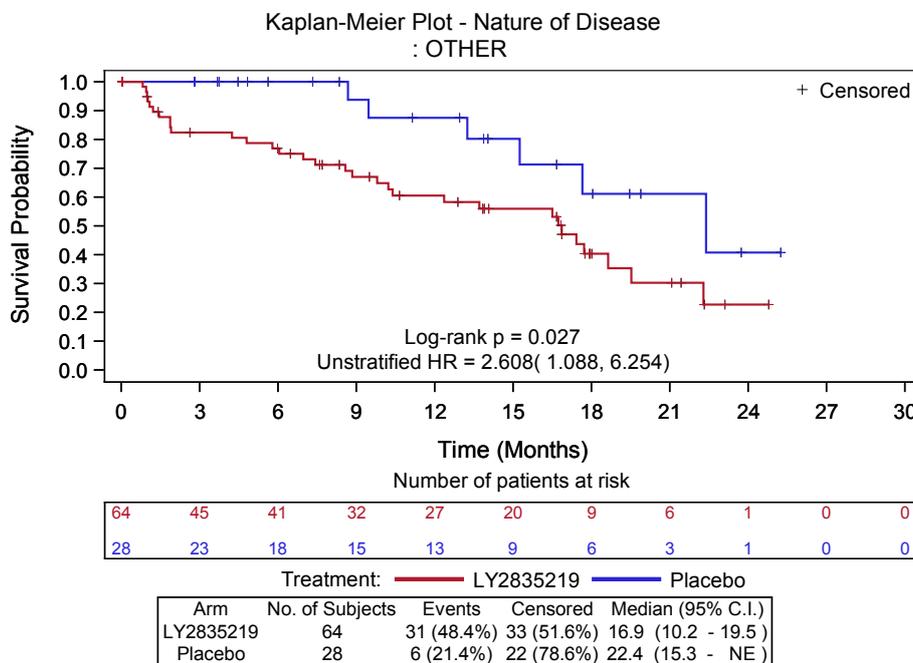


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Körperbild (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

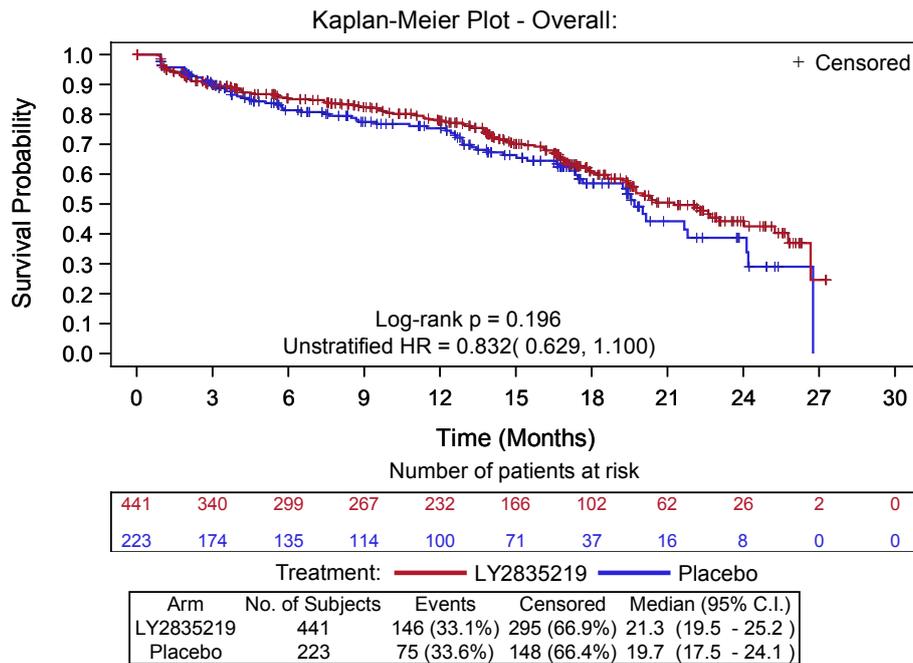


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Gesamtpopulation)

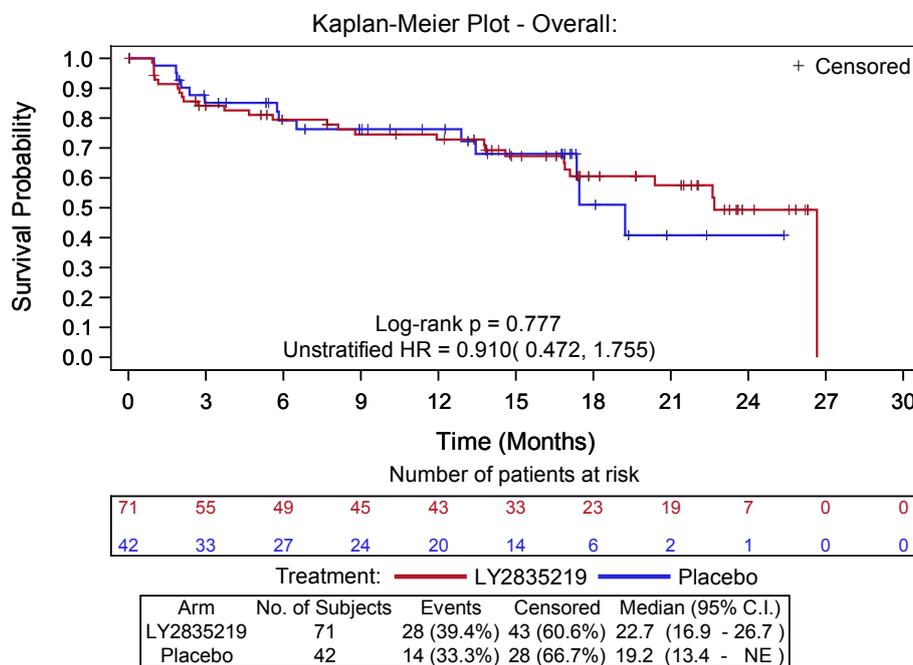


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

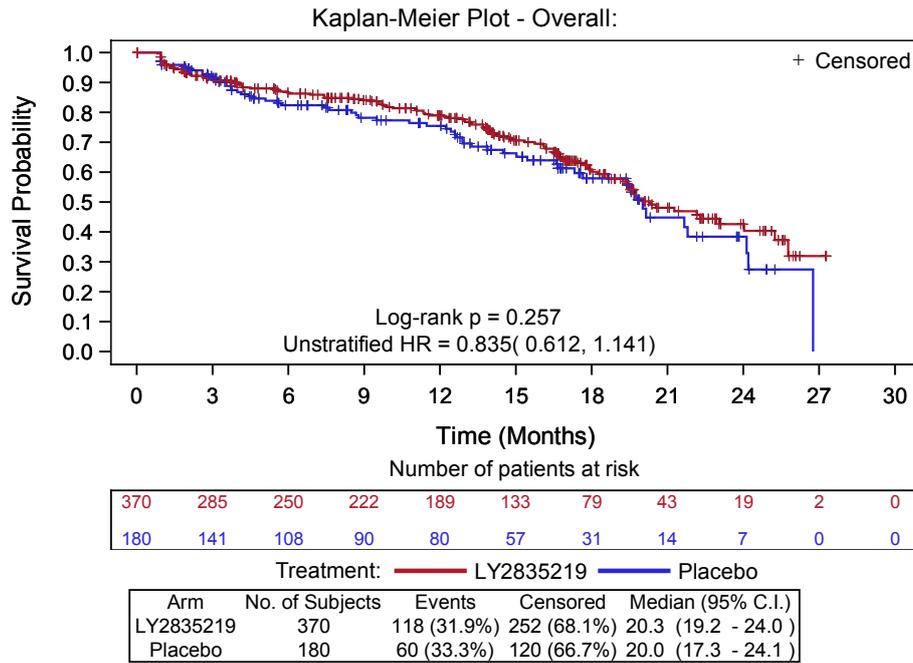


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen)

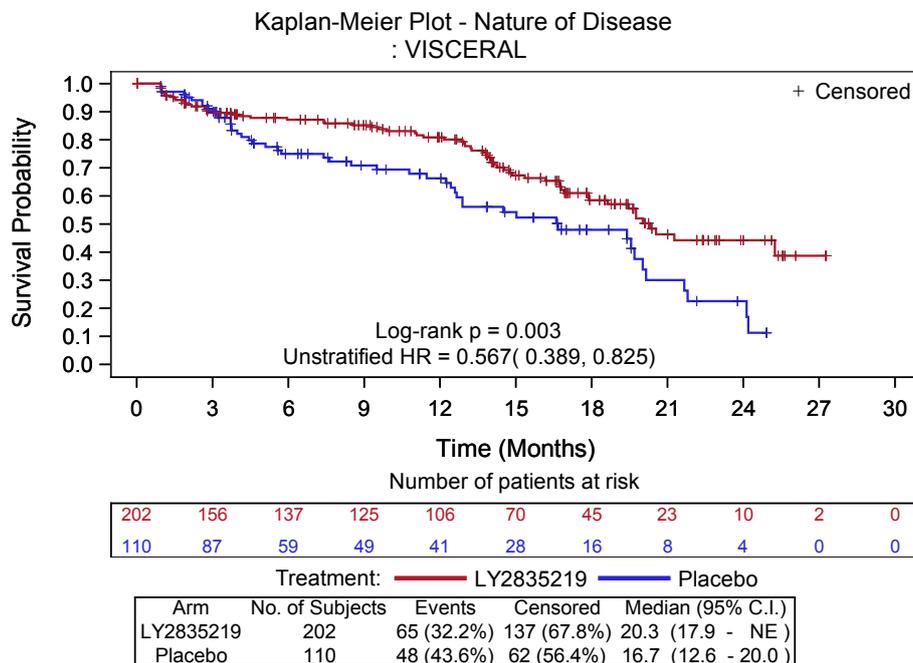


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen)

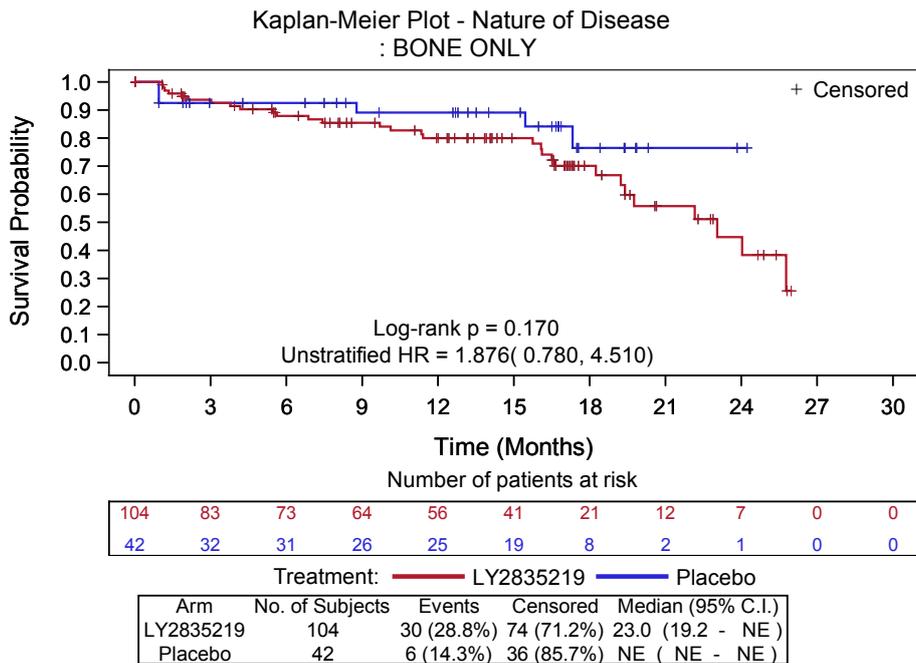


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

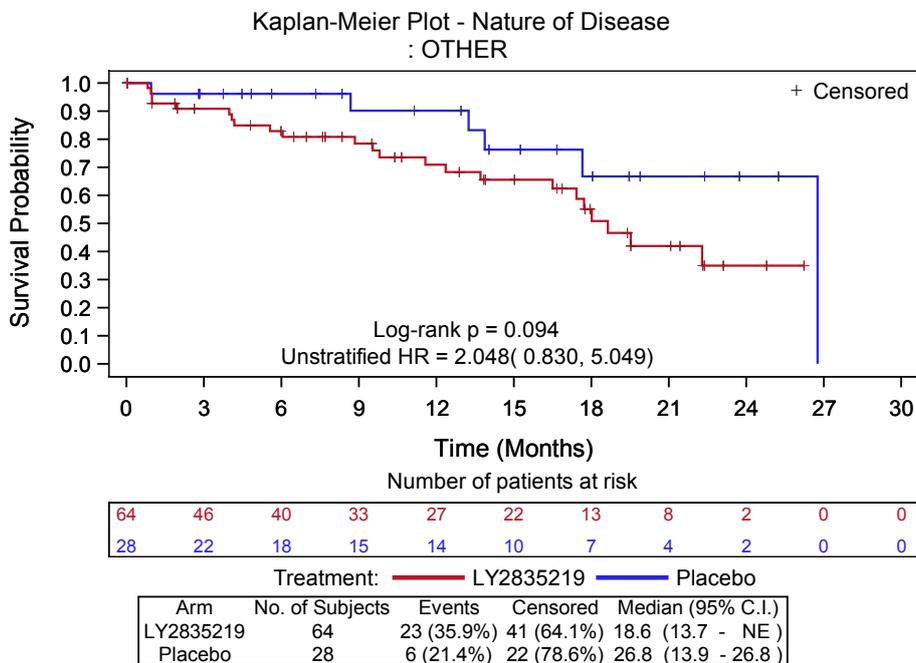


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für Sexuelle Aktivität (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

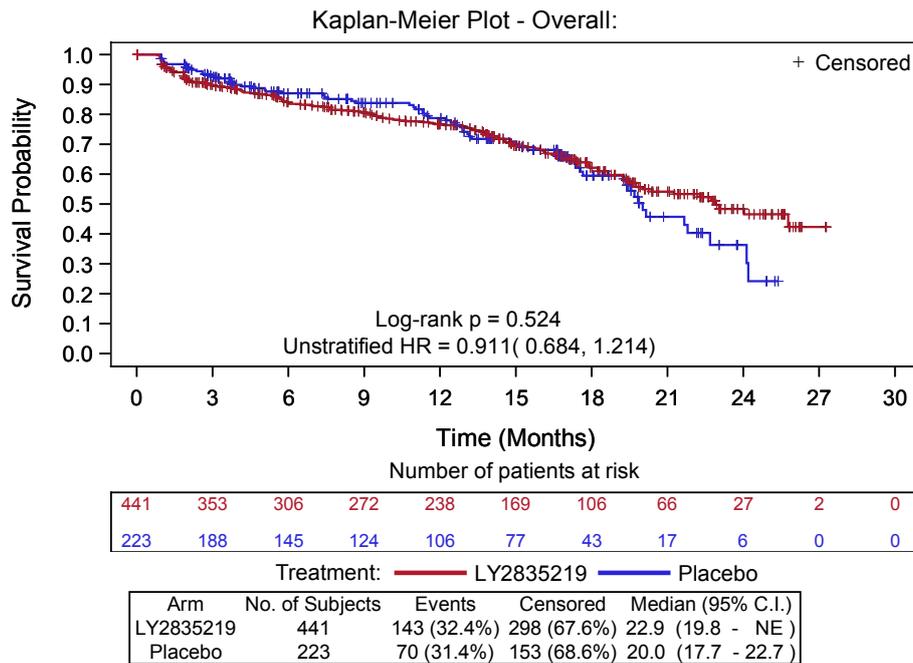


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Gesamtpopulation)

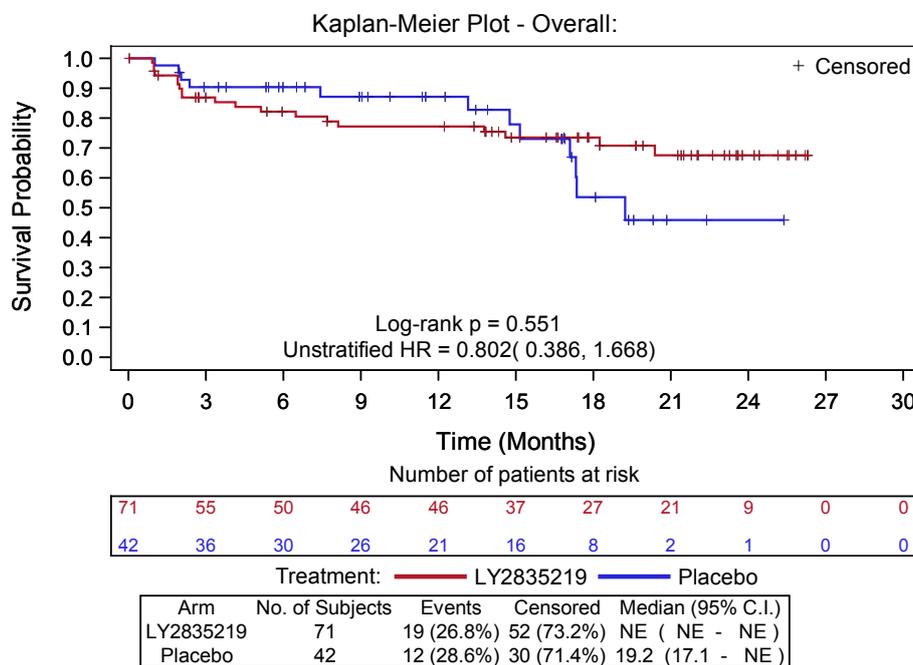


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

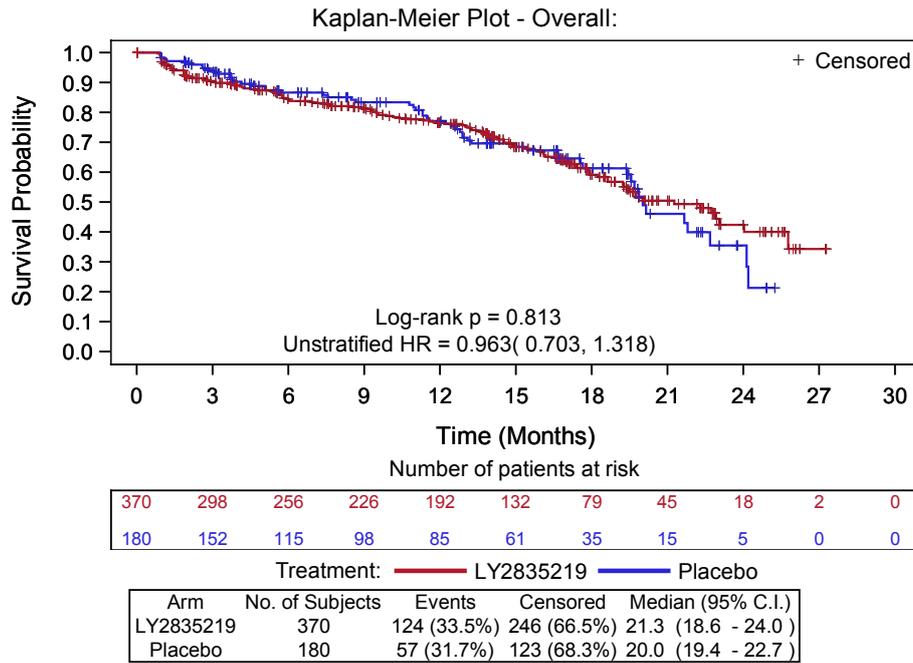


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen)

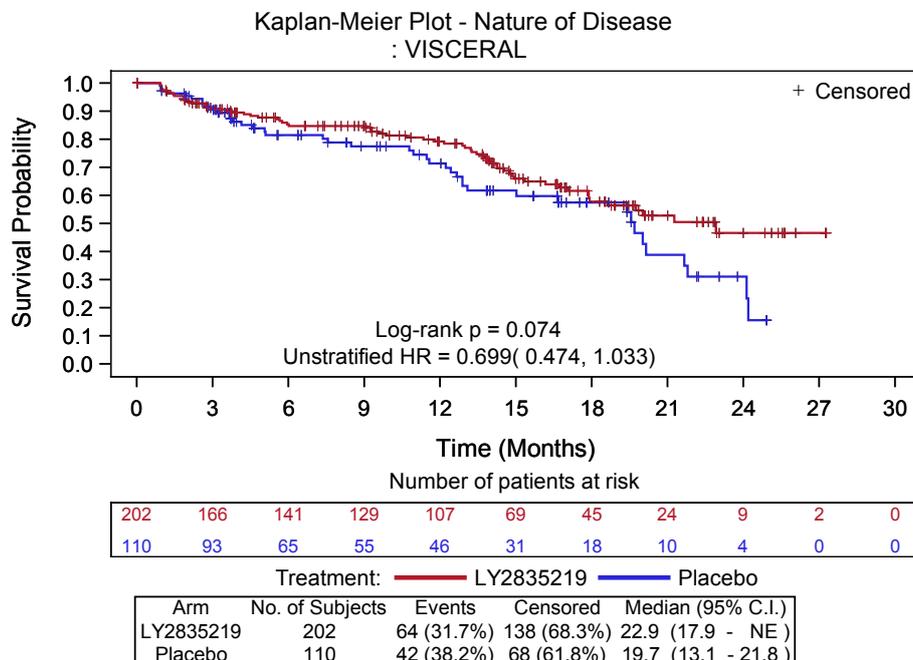


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit viszerale Metastasen)

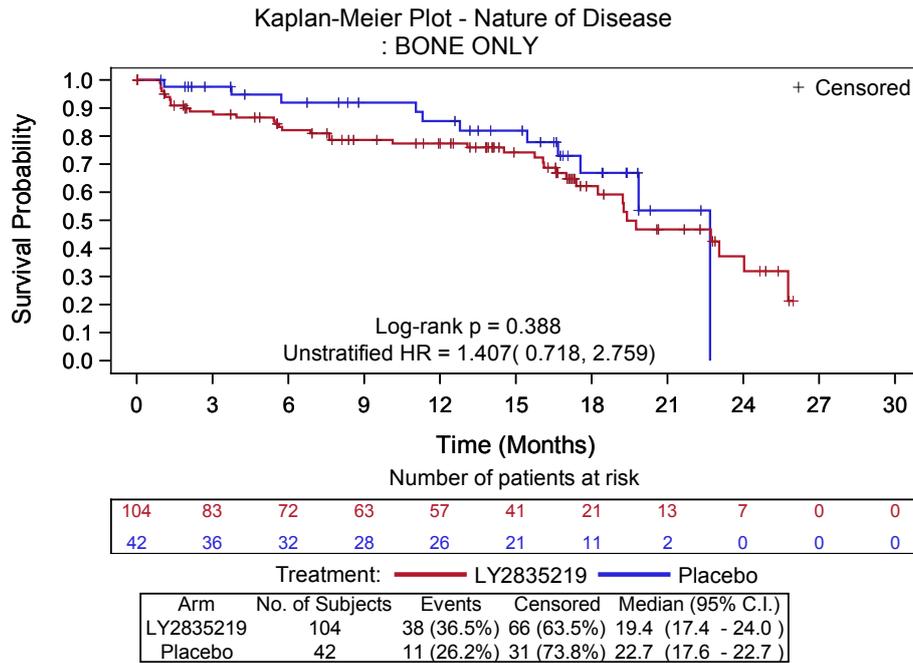


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit nur Knochenmetastasen)

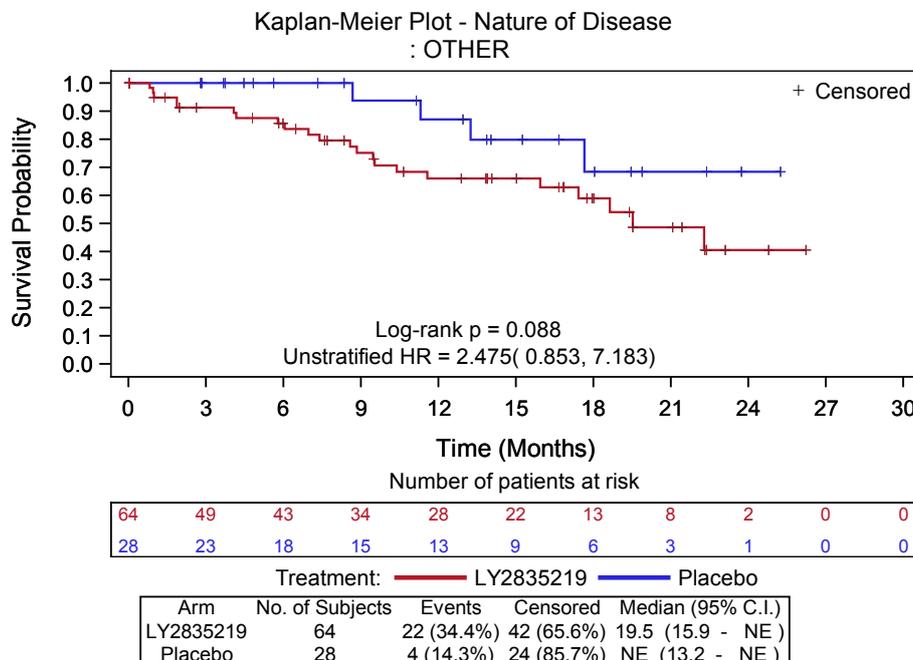


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zukunftsperspektive (Postmenopausale Patientinnen - mit anderen Metastasen)

**Anhang 4-G4: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

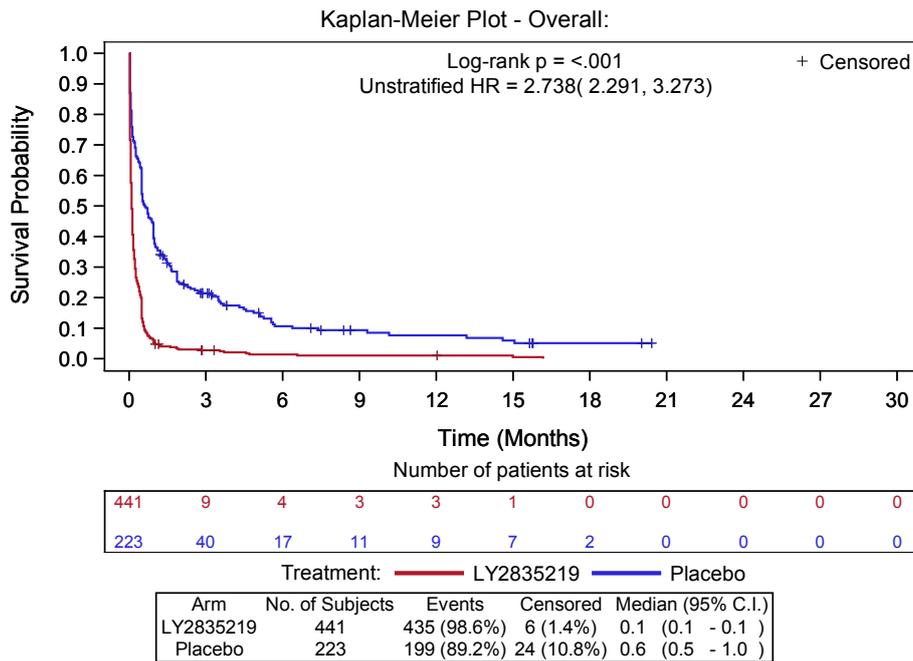


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

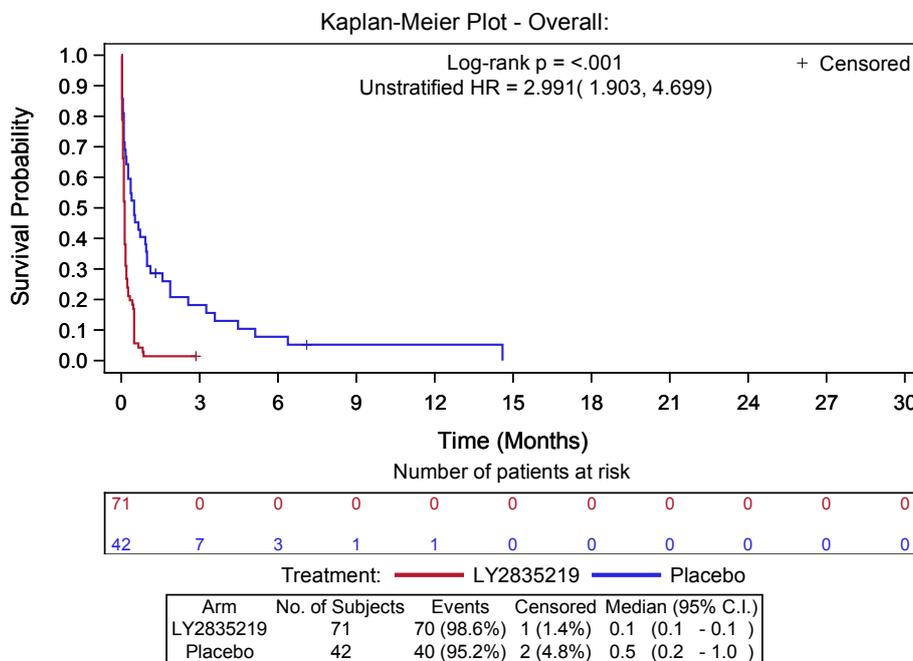


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

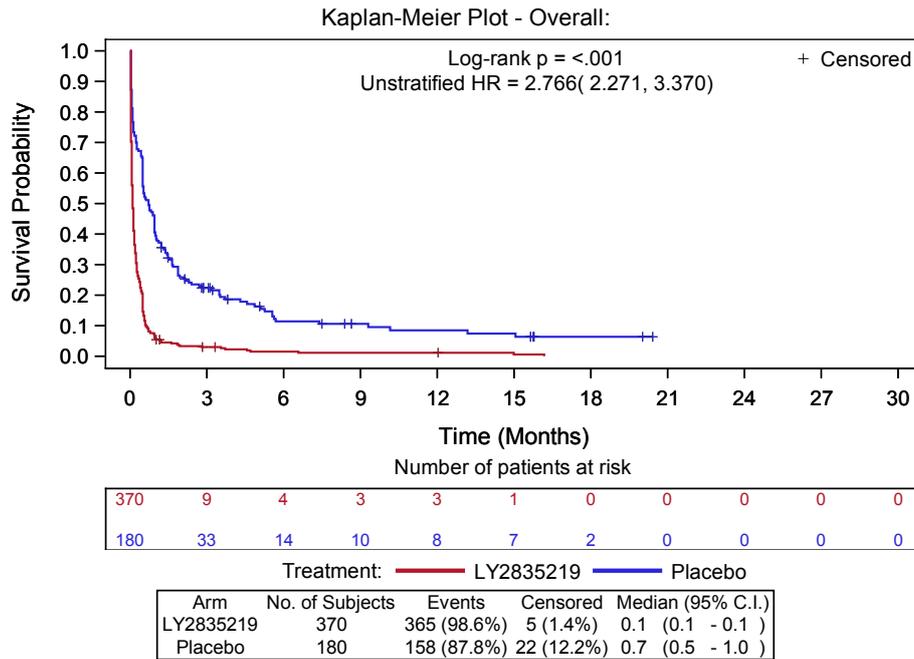


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen)

Die Ergebnisse für prä-/perimenopausale Patientinnen nach Art der Erkrankung finden sich auf den Seiten 383ff.

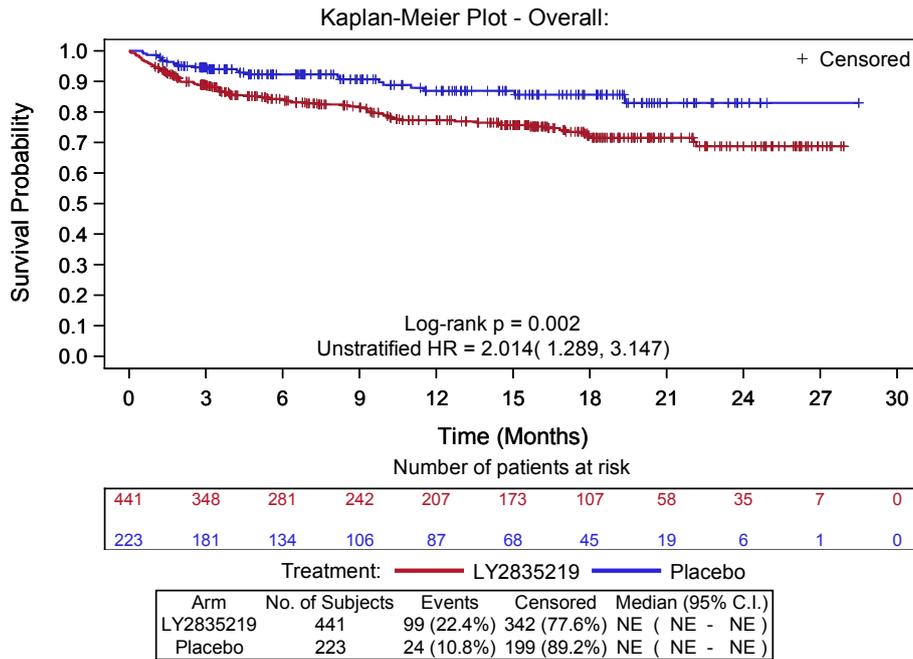


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

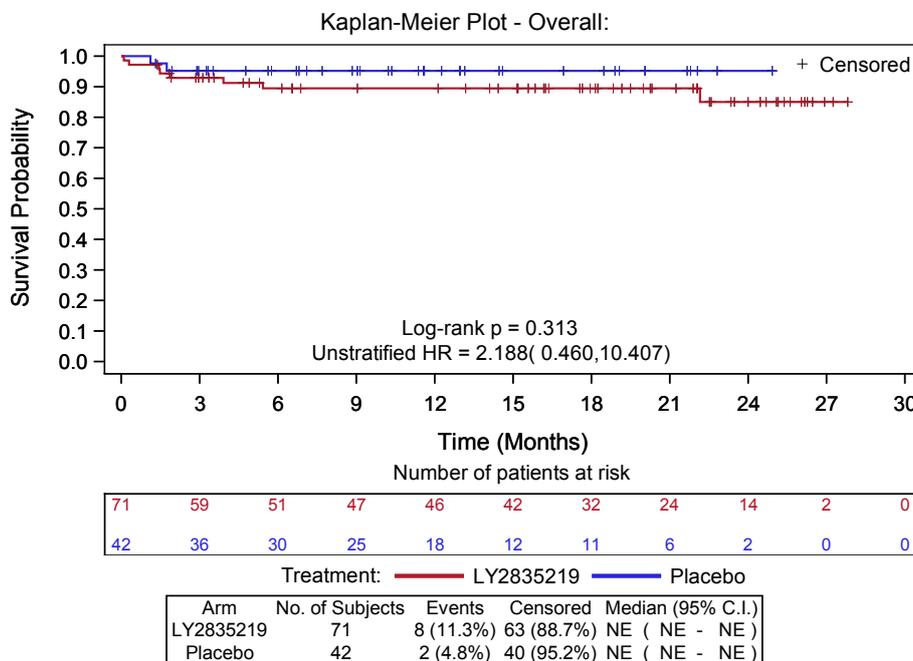


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

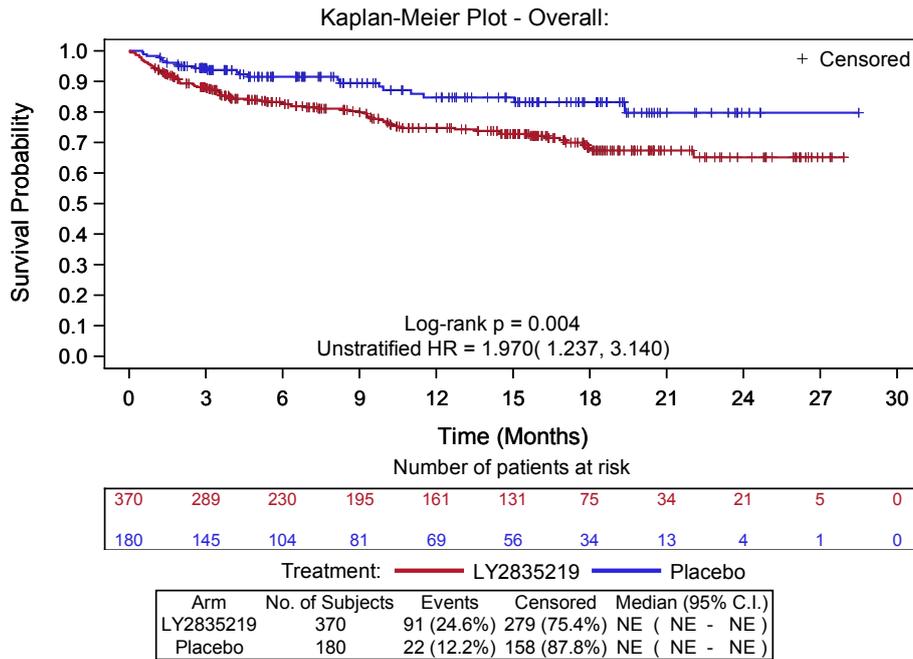


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen)

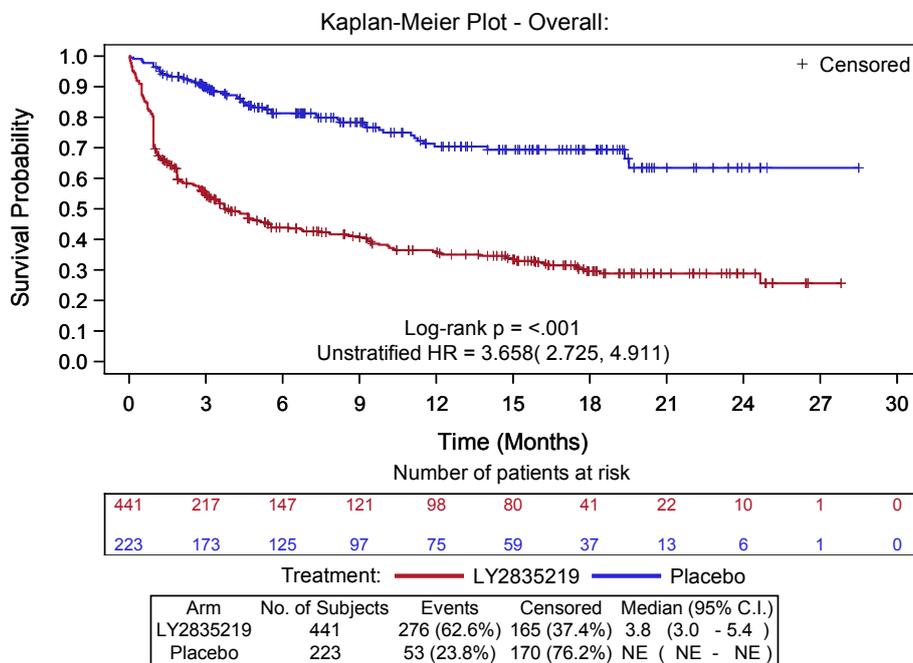


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Gesamtpopulation)

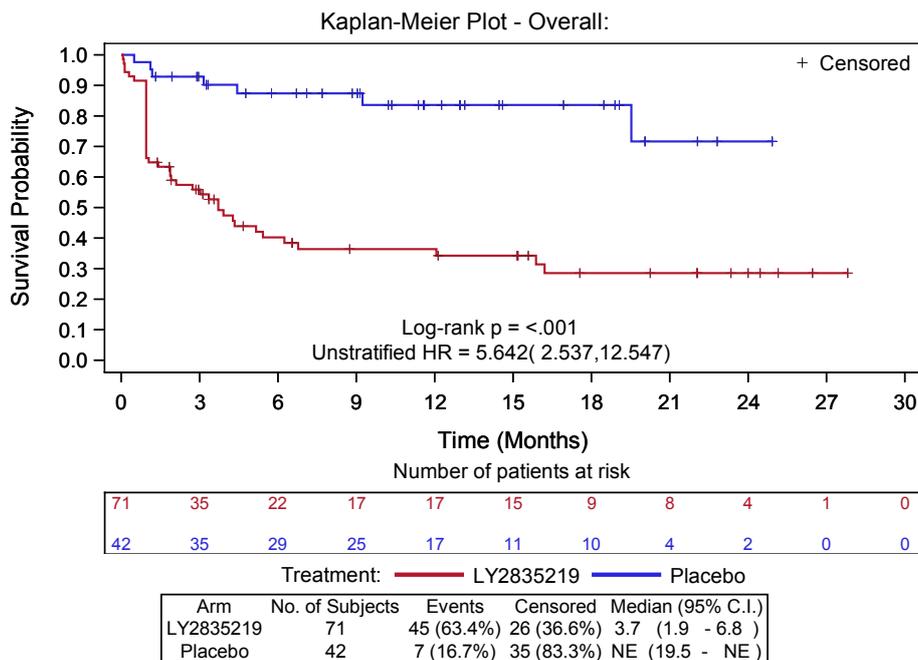


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

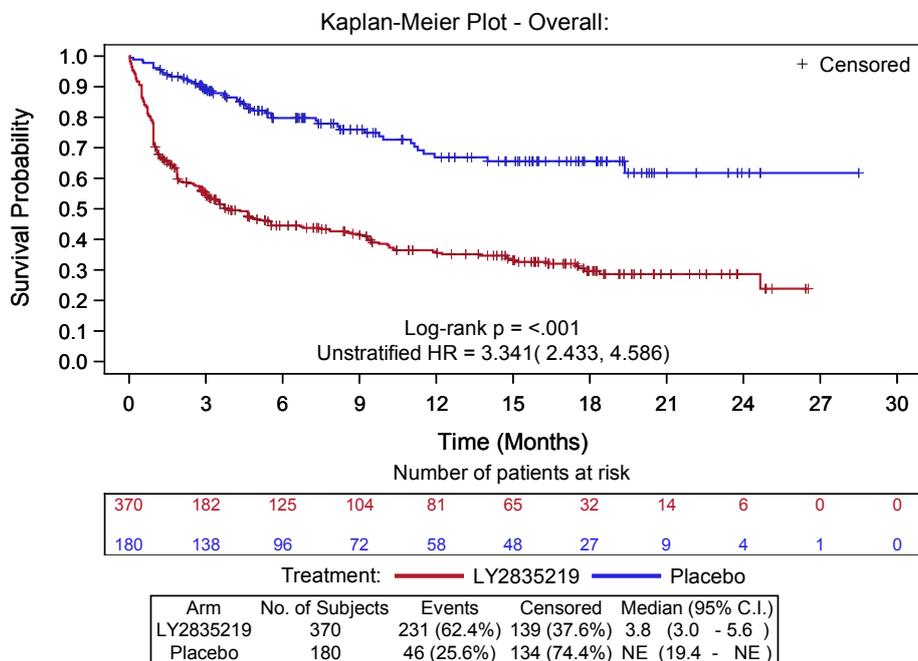


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Postmenopausale Patientinnen)

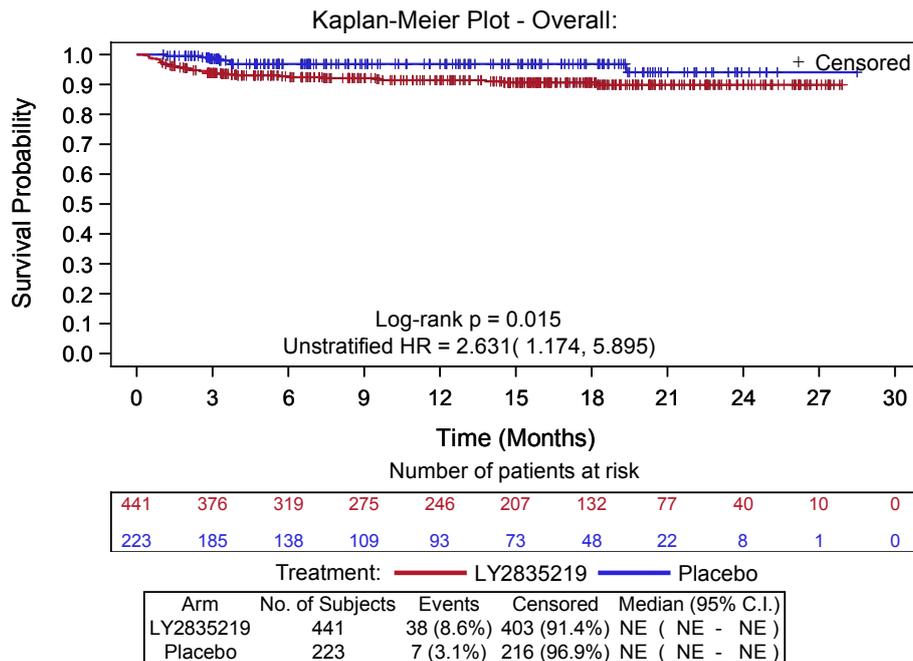


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation)

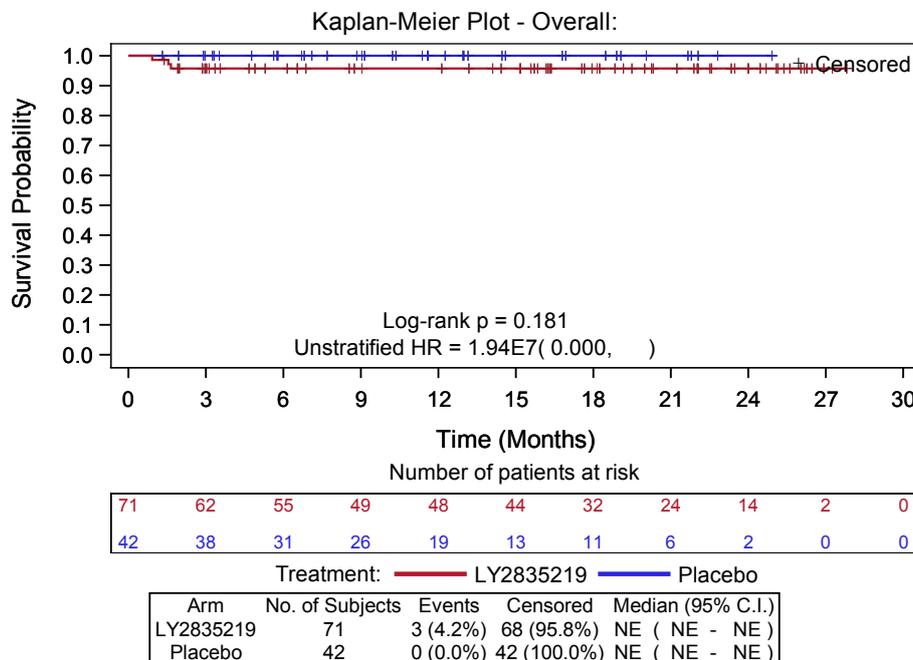


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

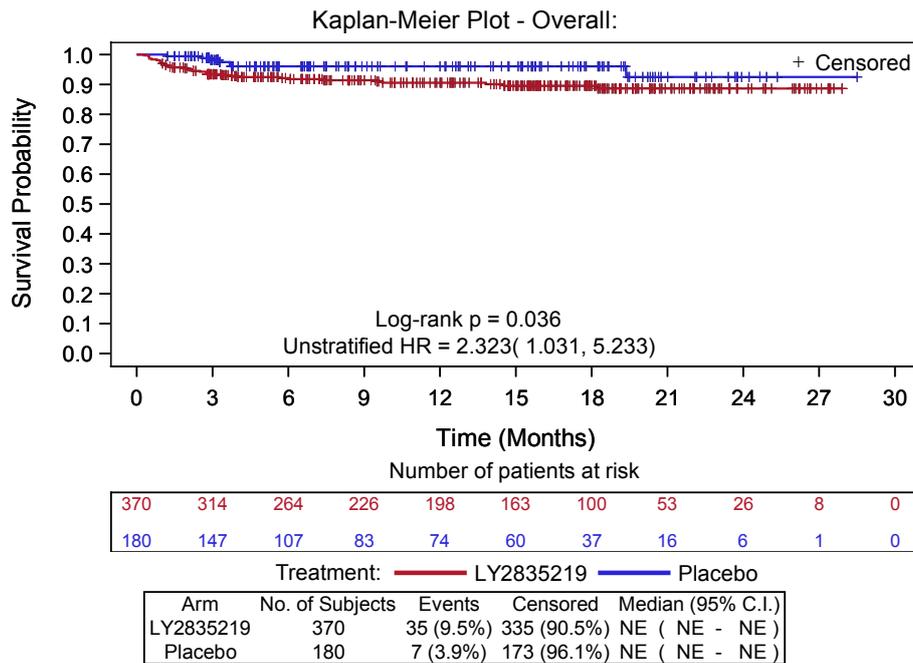


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen)

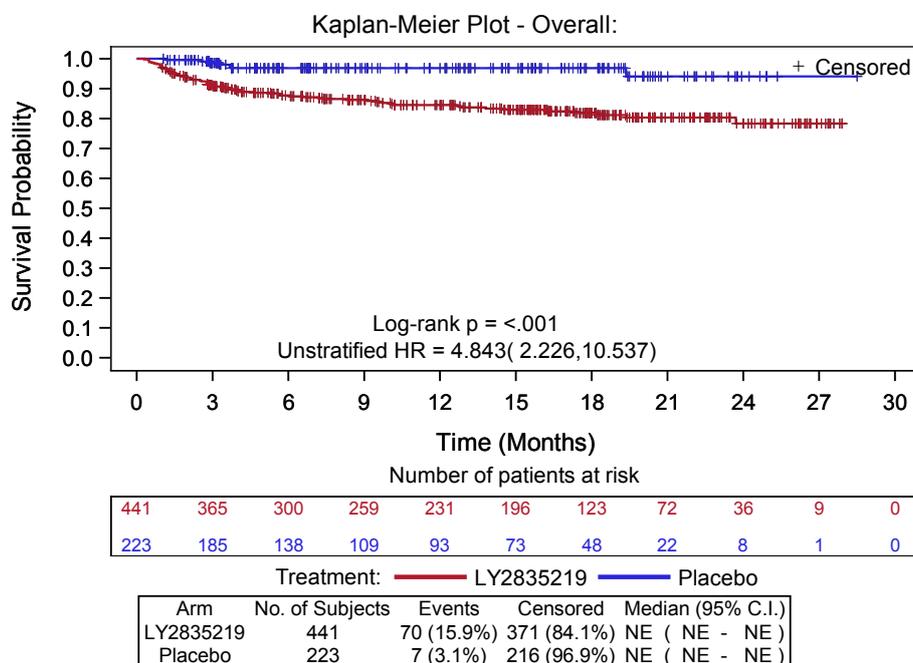


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation)

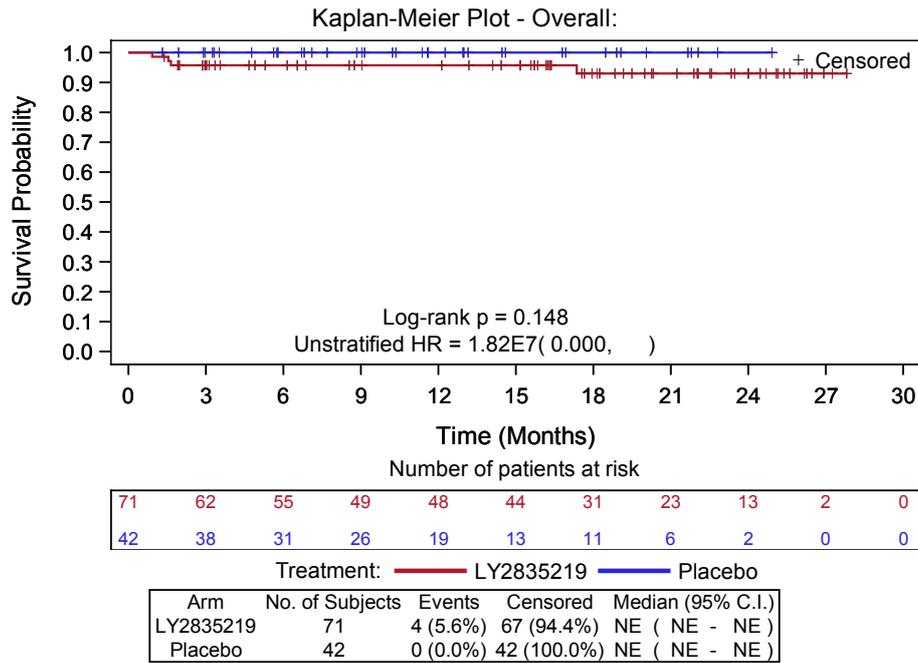


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Prä-/Perimenopausale Patientinnen)

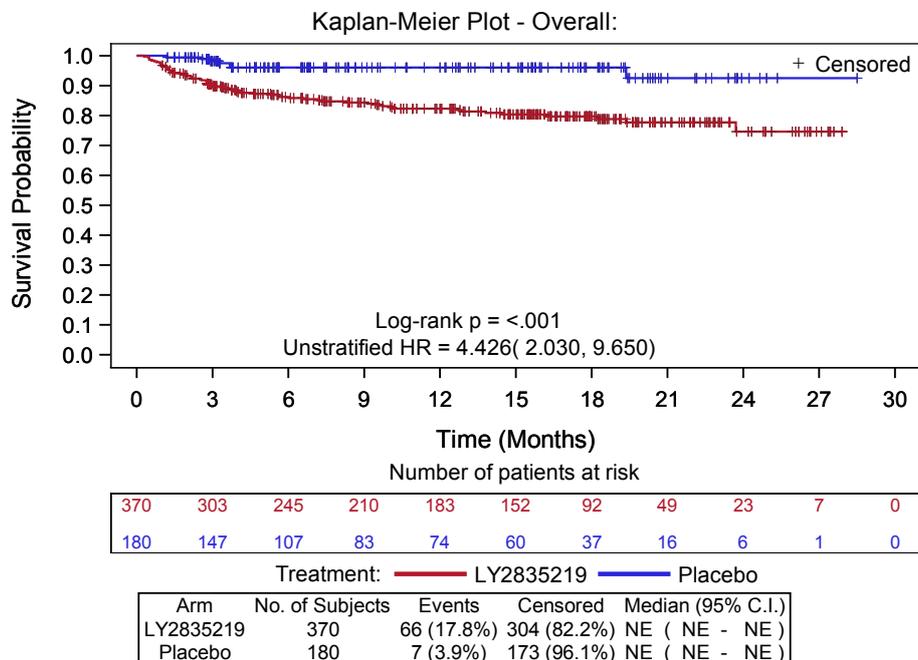
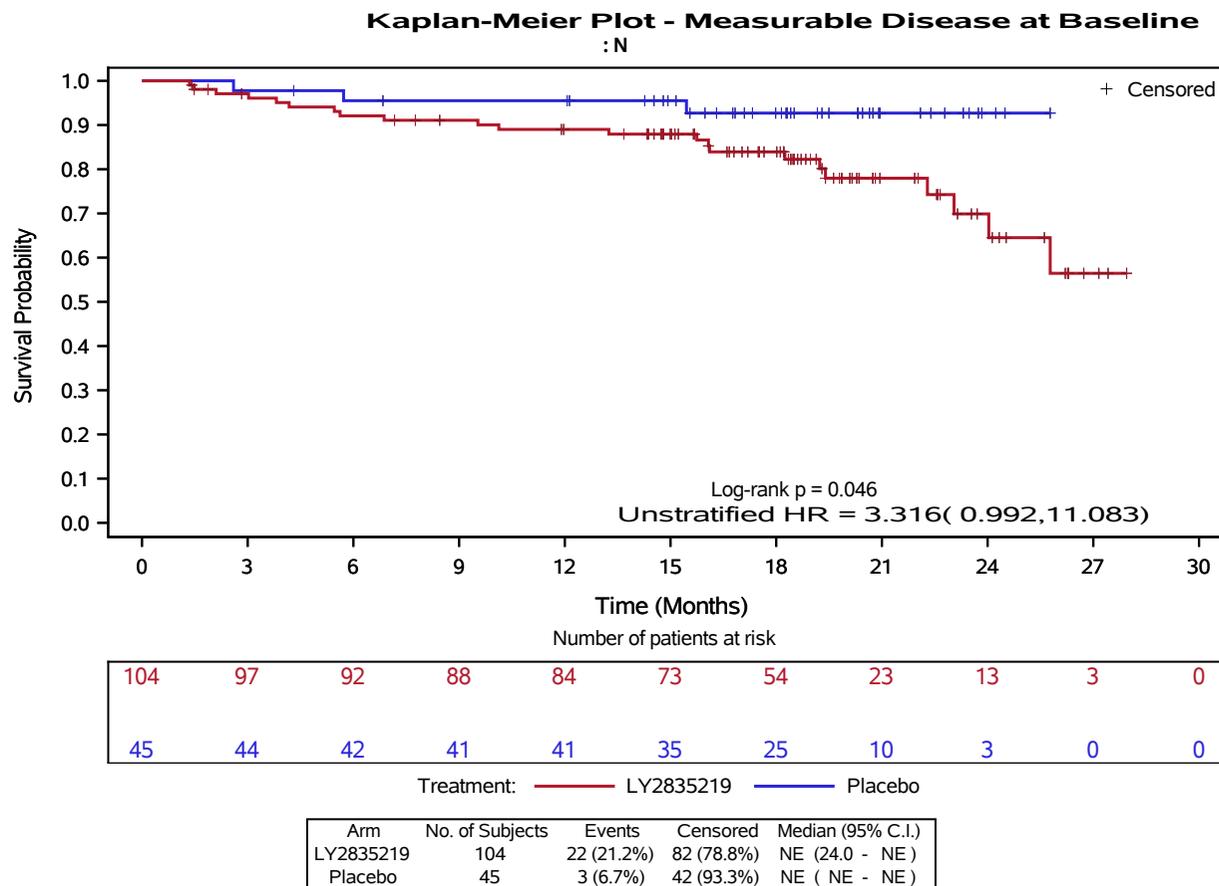


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse (Postmenopausale Patientinnen)

**Anhang 4-G5: Signifikant interagierende Subgruppen**

Kaplan-Meier Plot of OS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

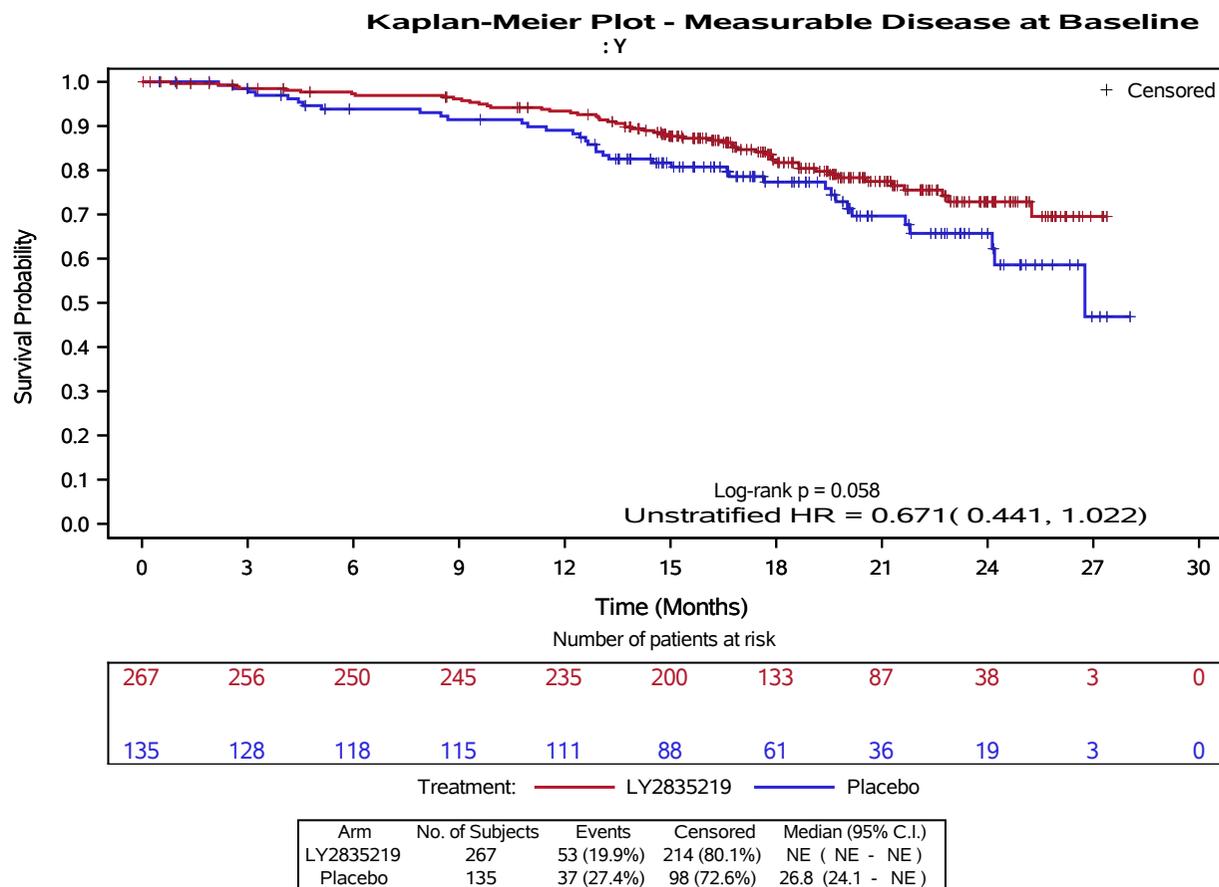
Page 1  
 05OCT2018:08:07:20  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_os\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_os\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of OS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 2  
 05OCT2018:08:07:23  
 PDPM

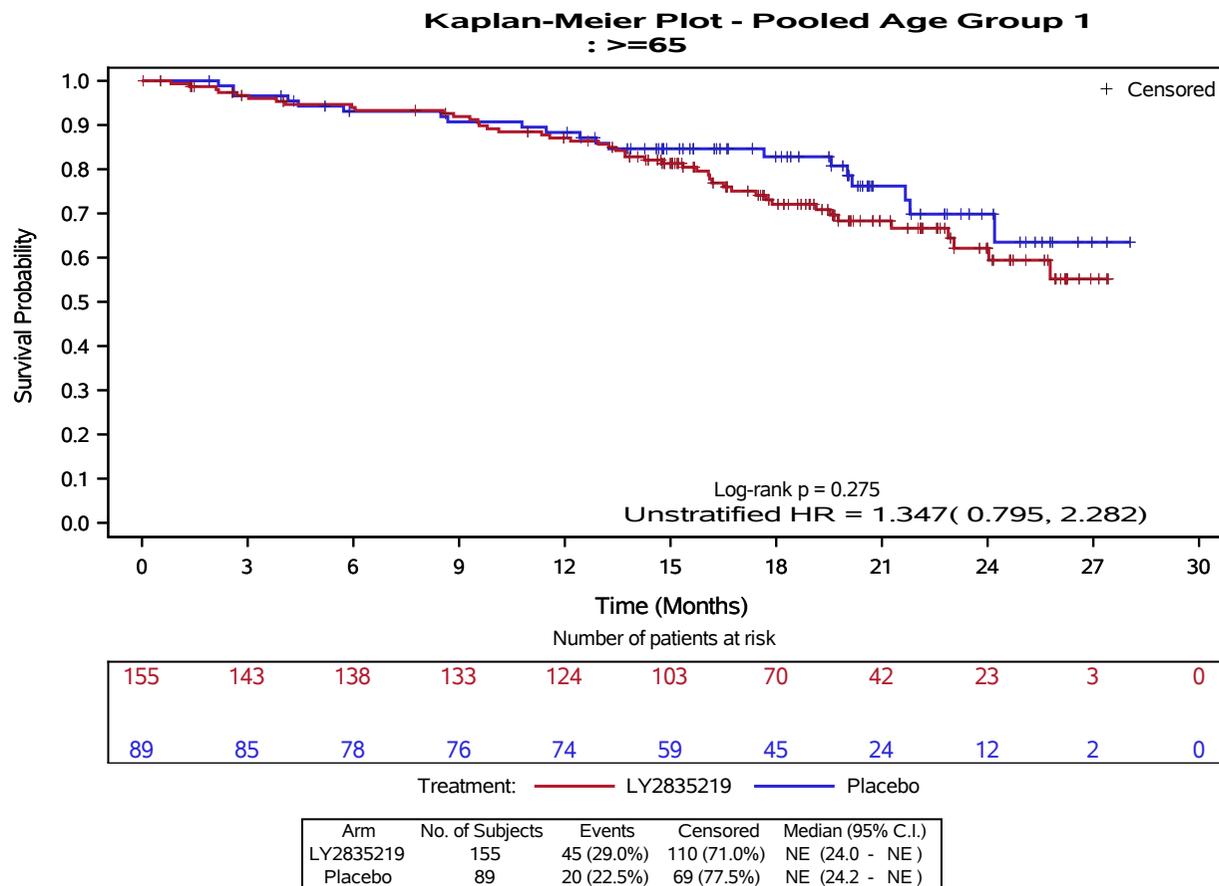


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_os\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_os\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

Kaplan-Meier Plot of OS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

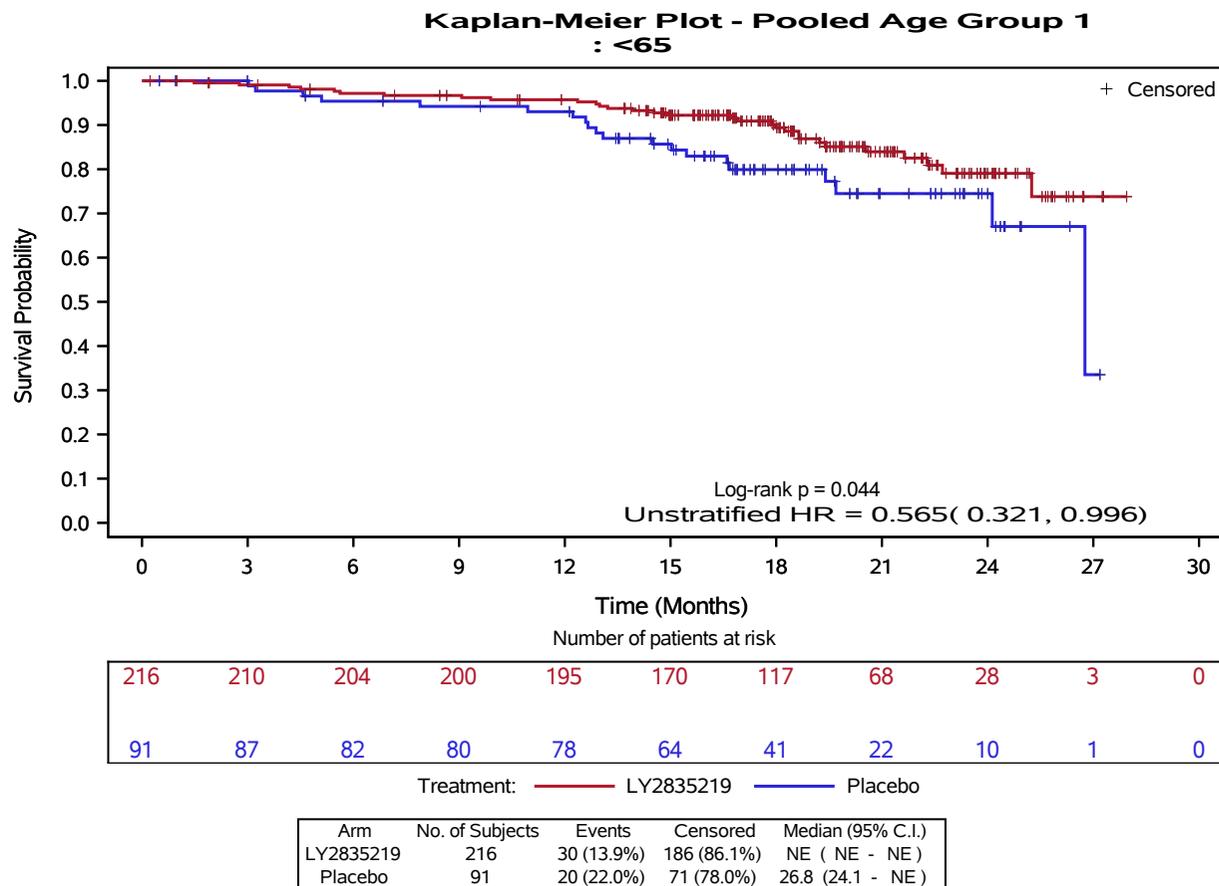
Page 6  
 05OCT2018:08:07:25  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_os\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_os\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of OS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 7  
 05OCT2018:08:07:26  
 PDPM

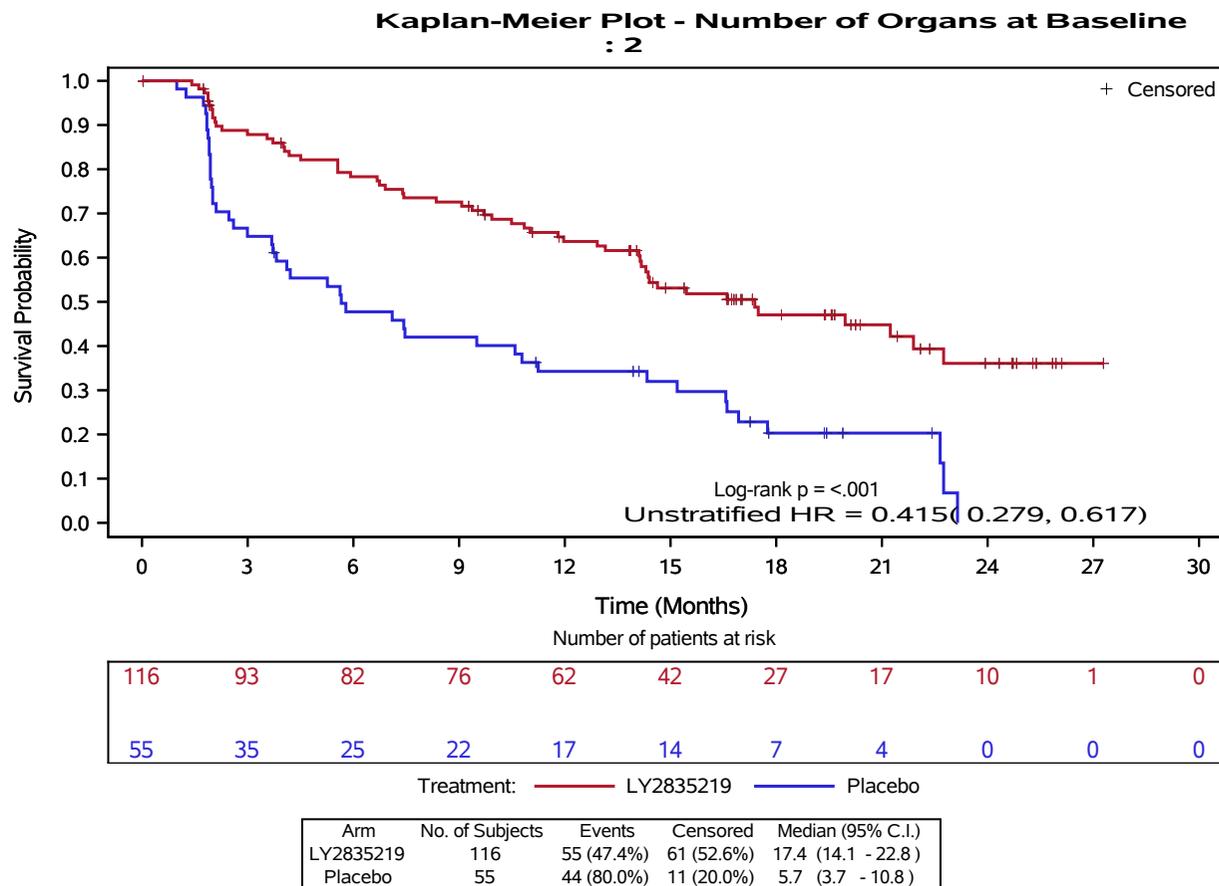


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_os\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_os\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

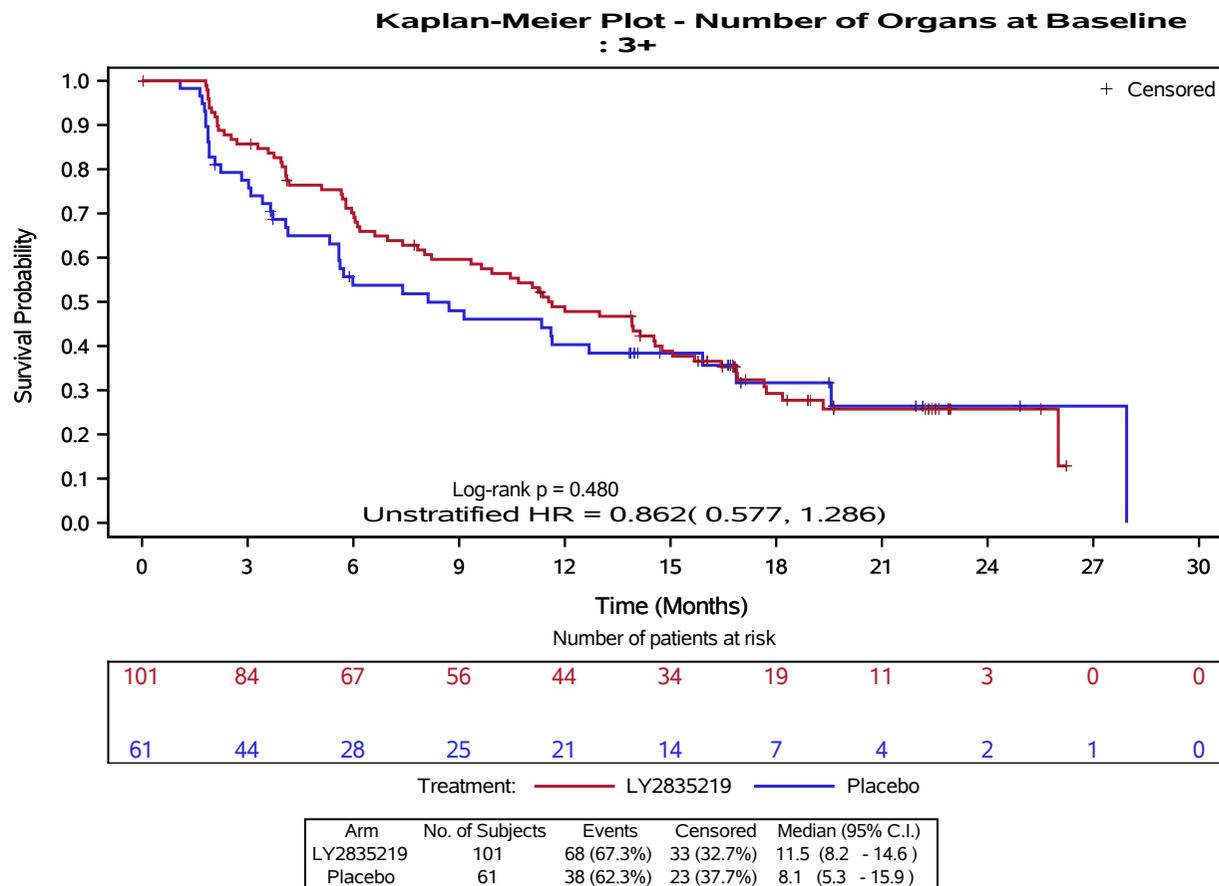
Page 8  
 05OCT2018:08:07:20  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

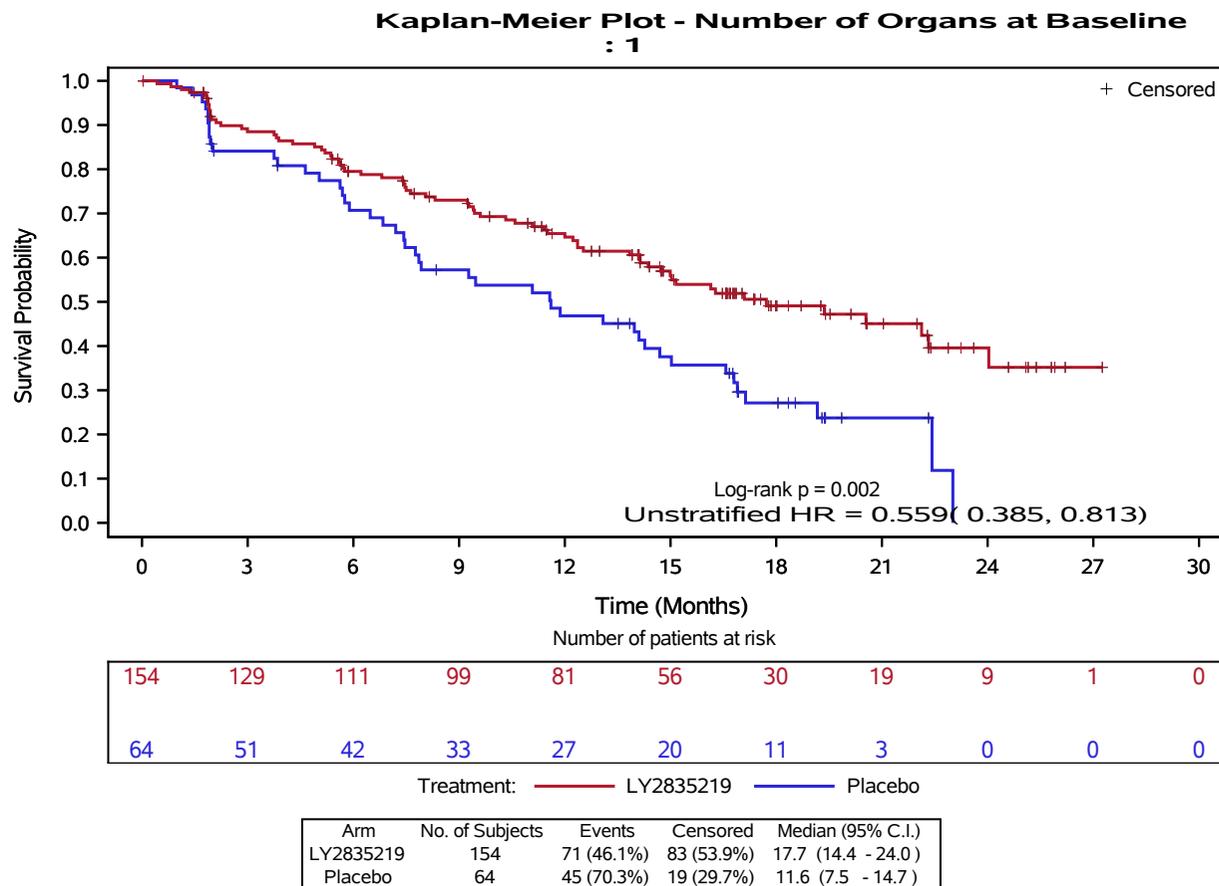
Page 9  
 05OCT2018:08:07:23  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

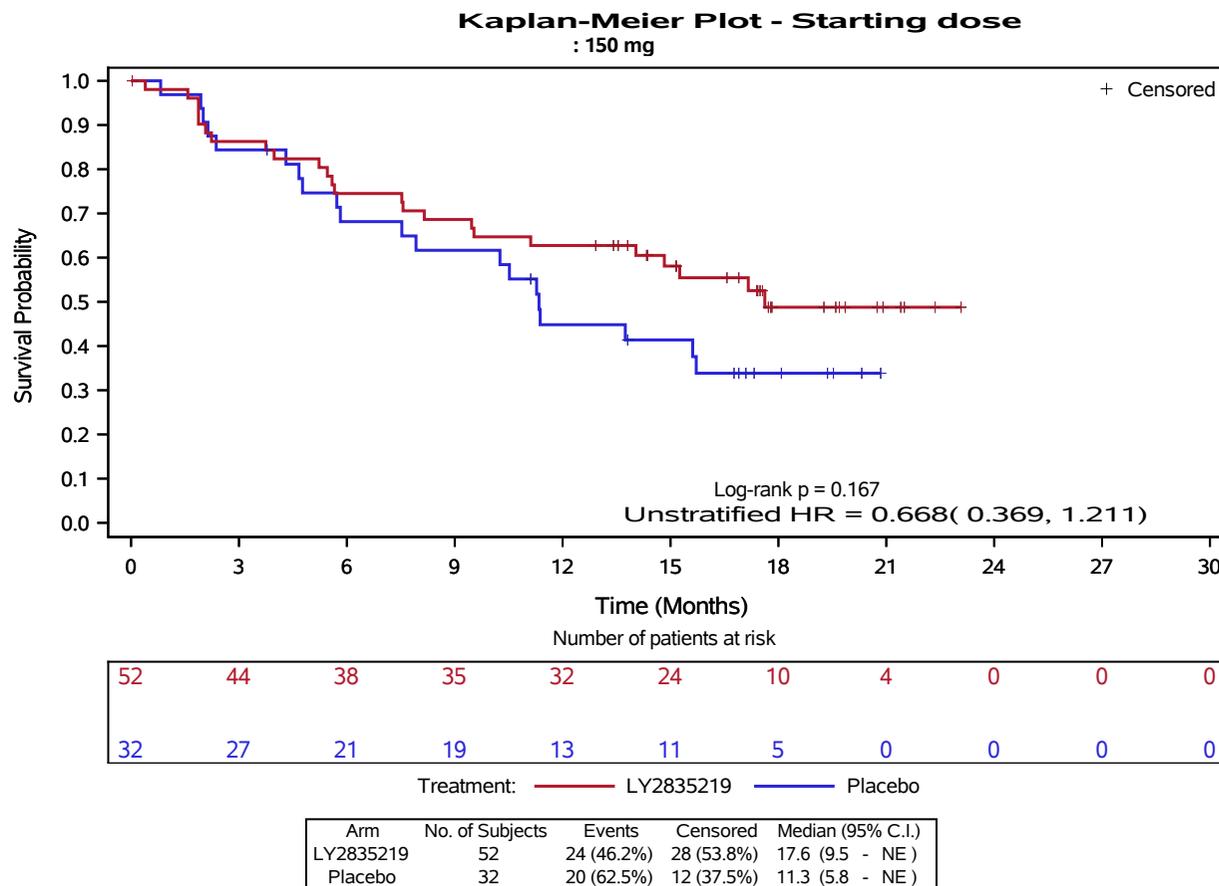
Page 10  
 05OCT2018:08:07:23  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Pre-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

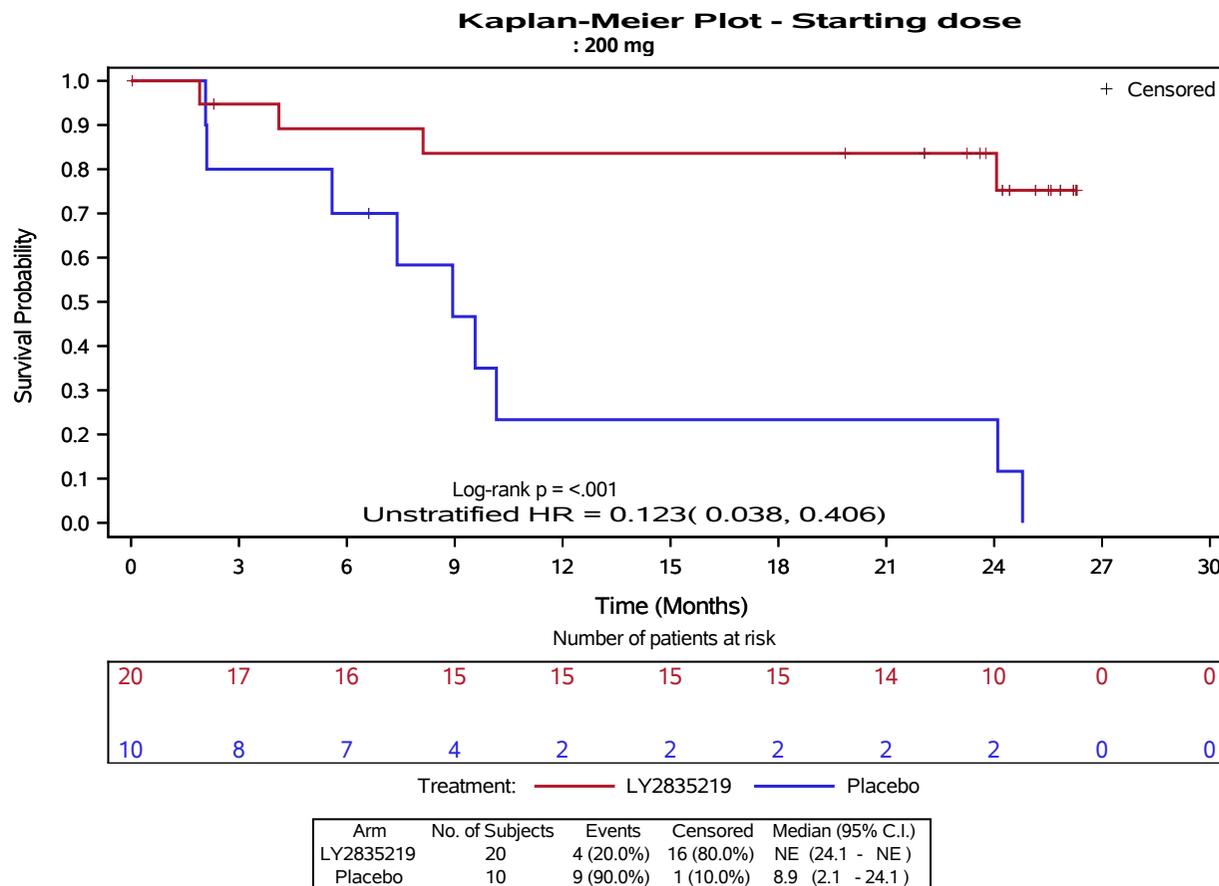
Page 11  
 05OCT2018:08:07:26  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of PFS by Subgroup  
 Pre-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 12  
 05OCT2018:08:07:26  
 PDPM

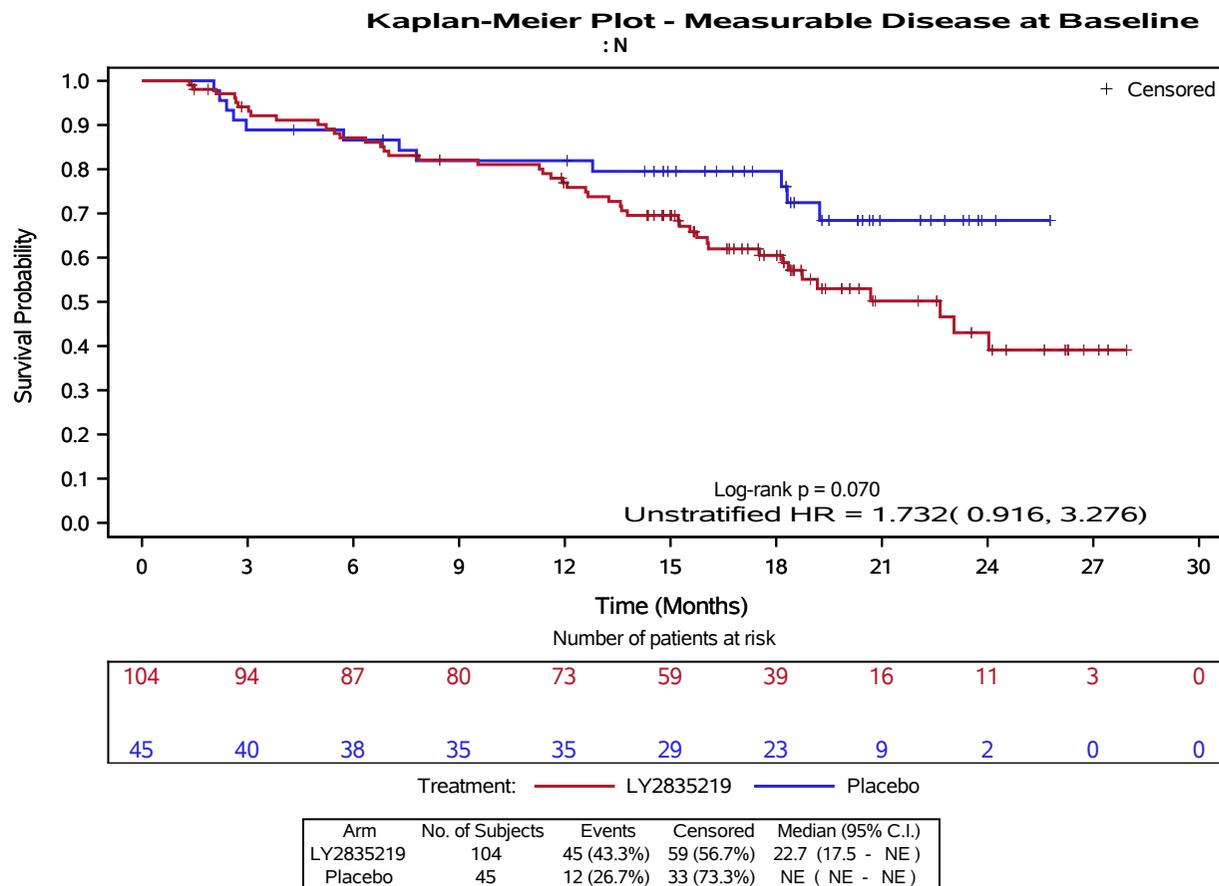


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_pfs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_pfs1\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 13  
 05OCT2018:08:07:20  
 PDPM

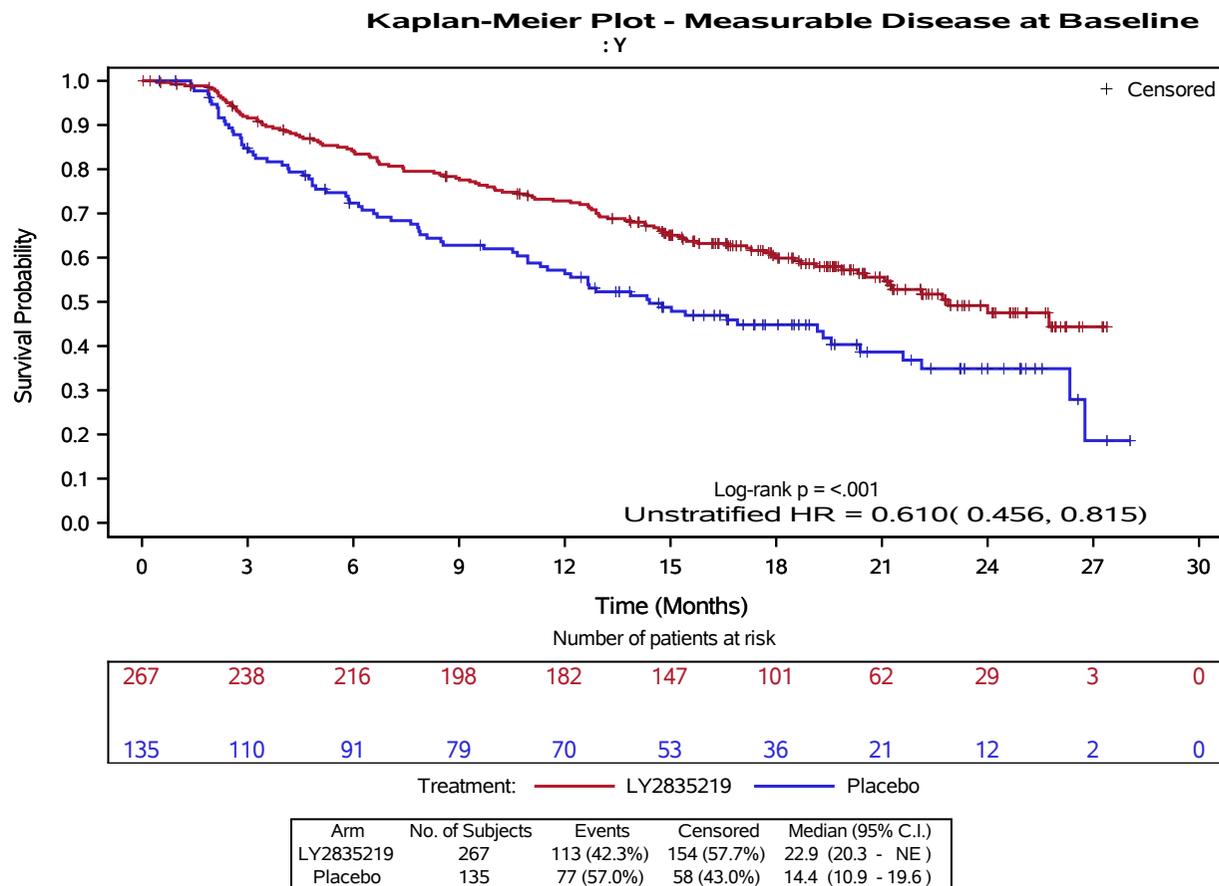


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

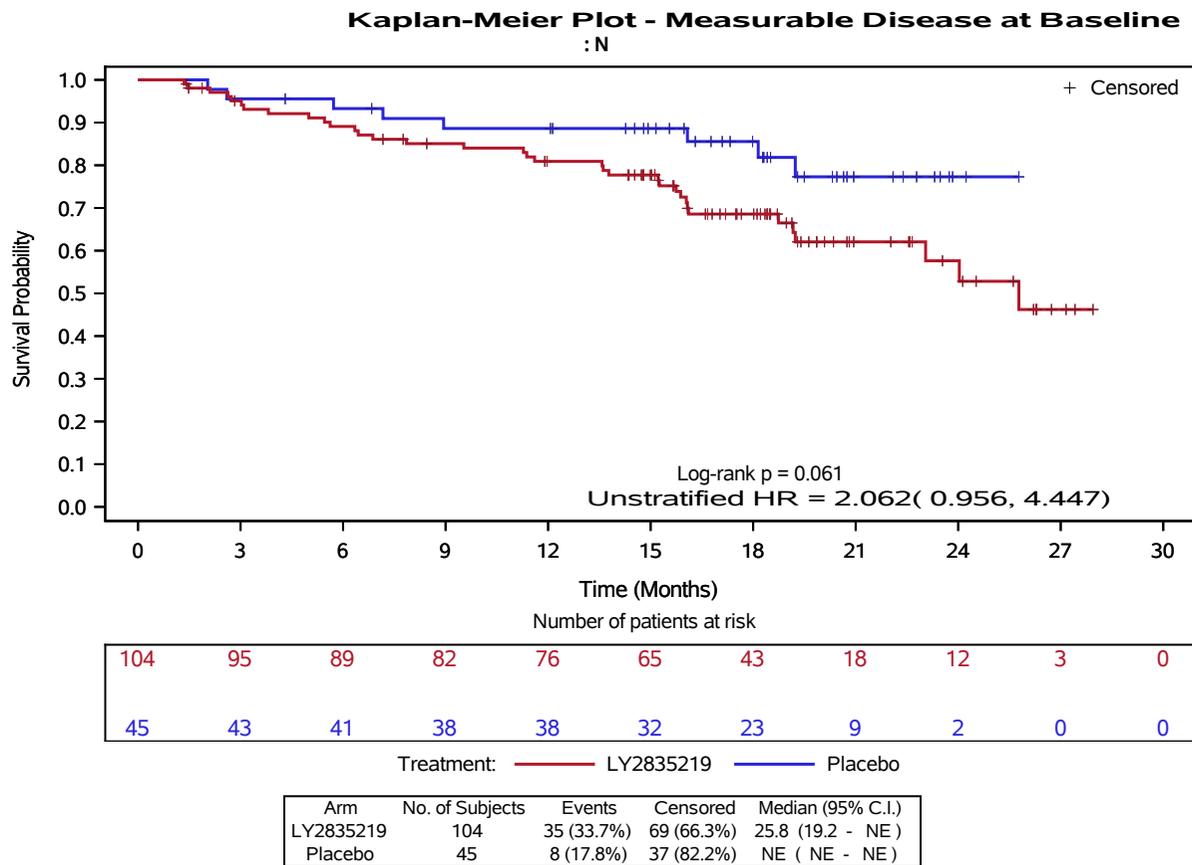
Kaplan-Meier Plot of Time to First Post-discontinuation Chemotherapy  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 14  
 05OCT2018:08:07:23  
 PDPM



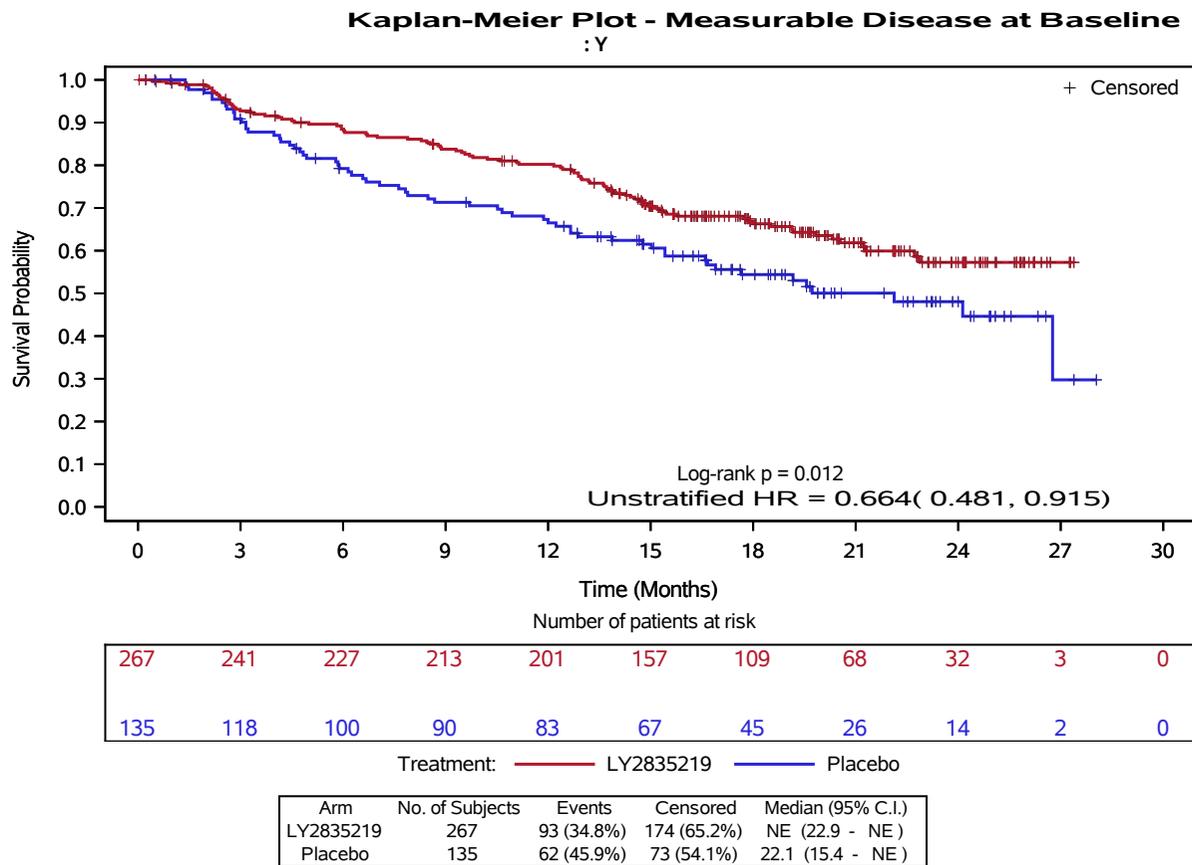
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



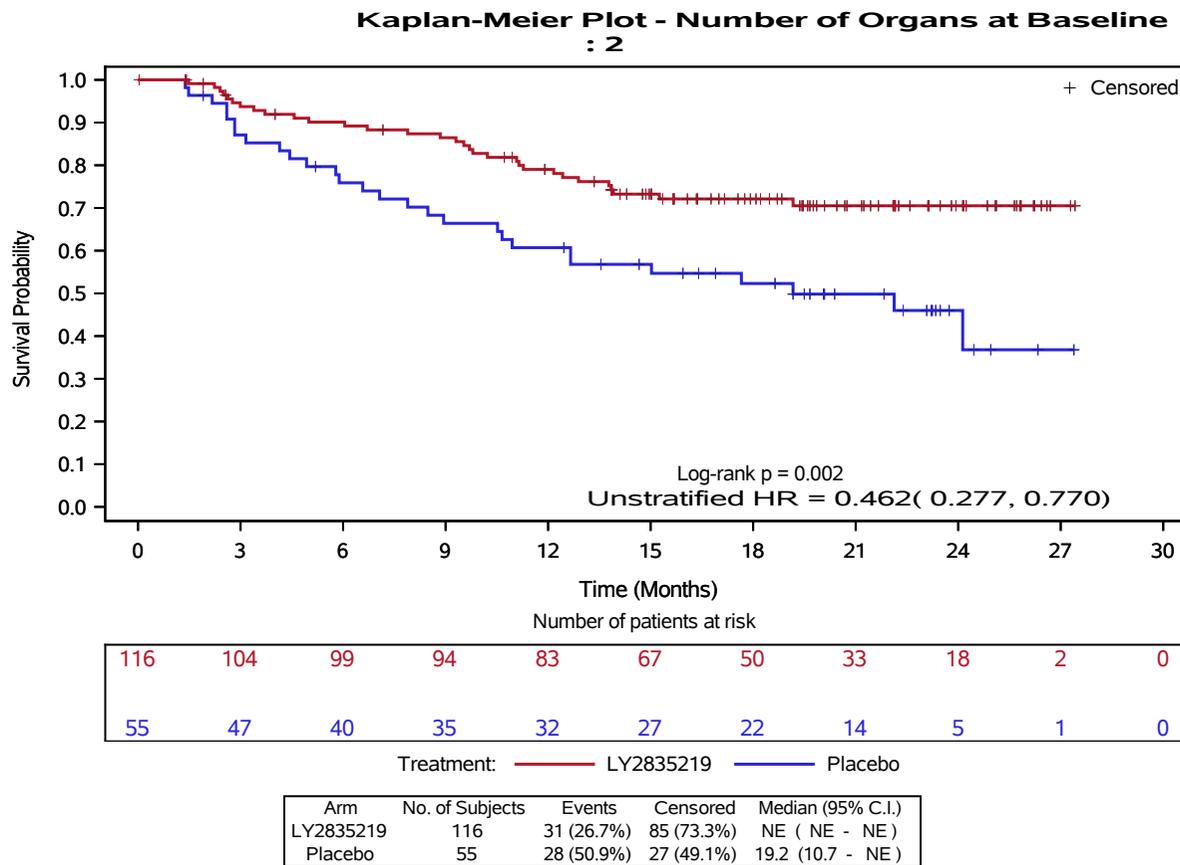
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



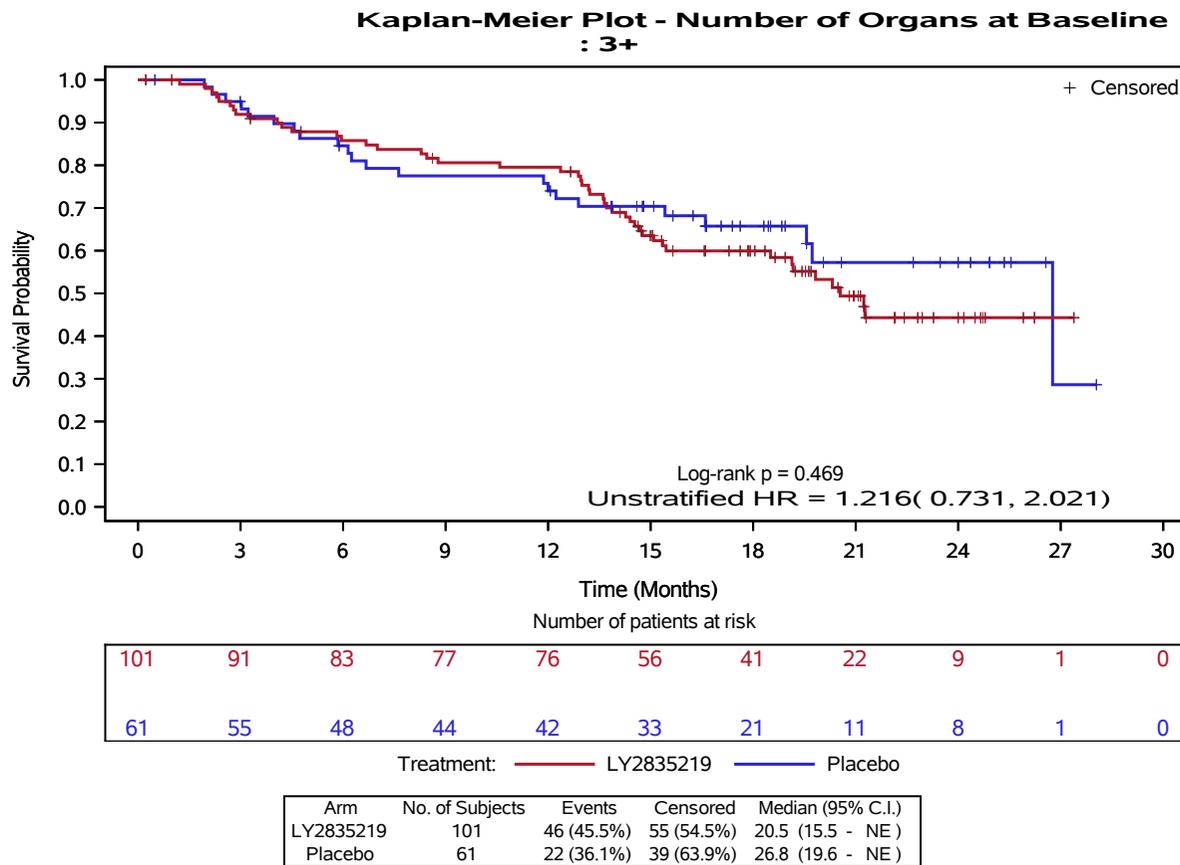
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttc2\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

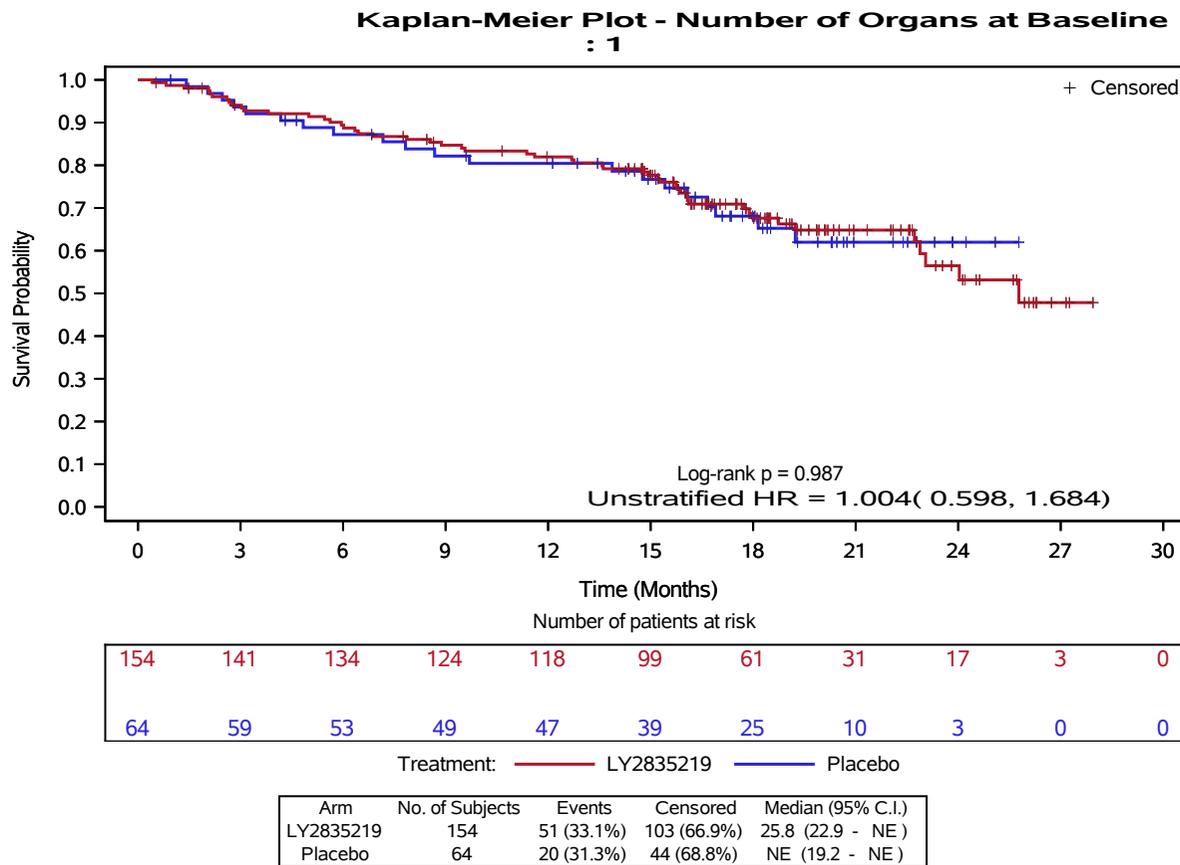
Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

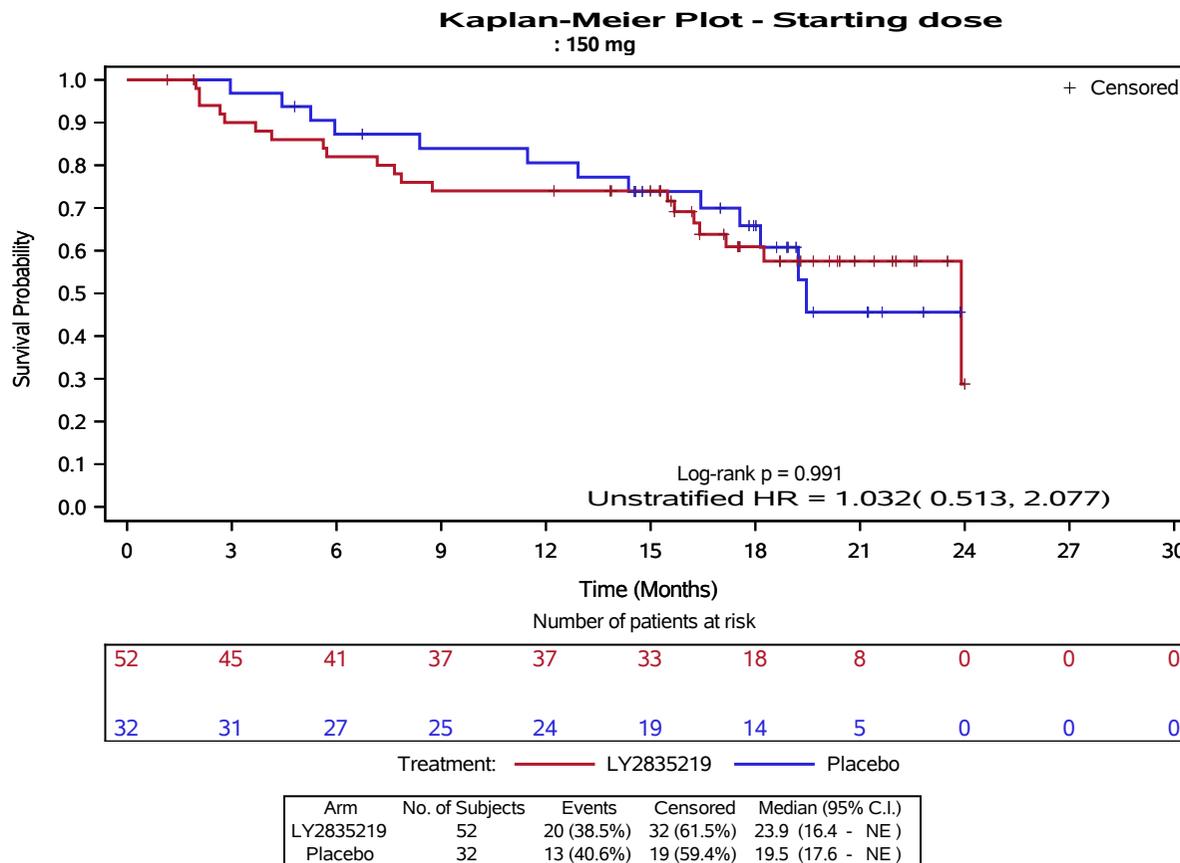
Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Post-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 19  
 05OCT2018:08:07:30  
 PDPM



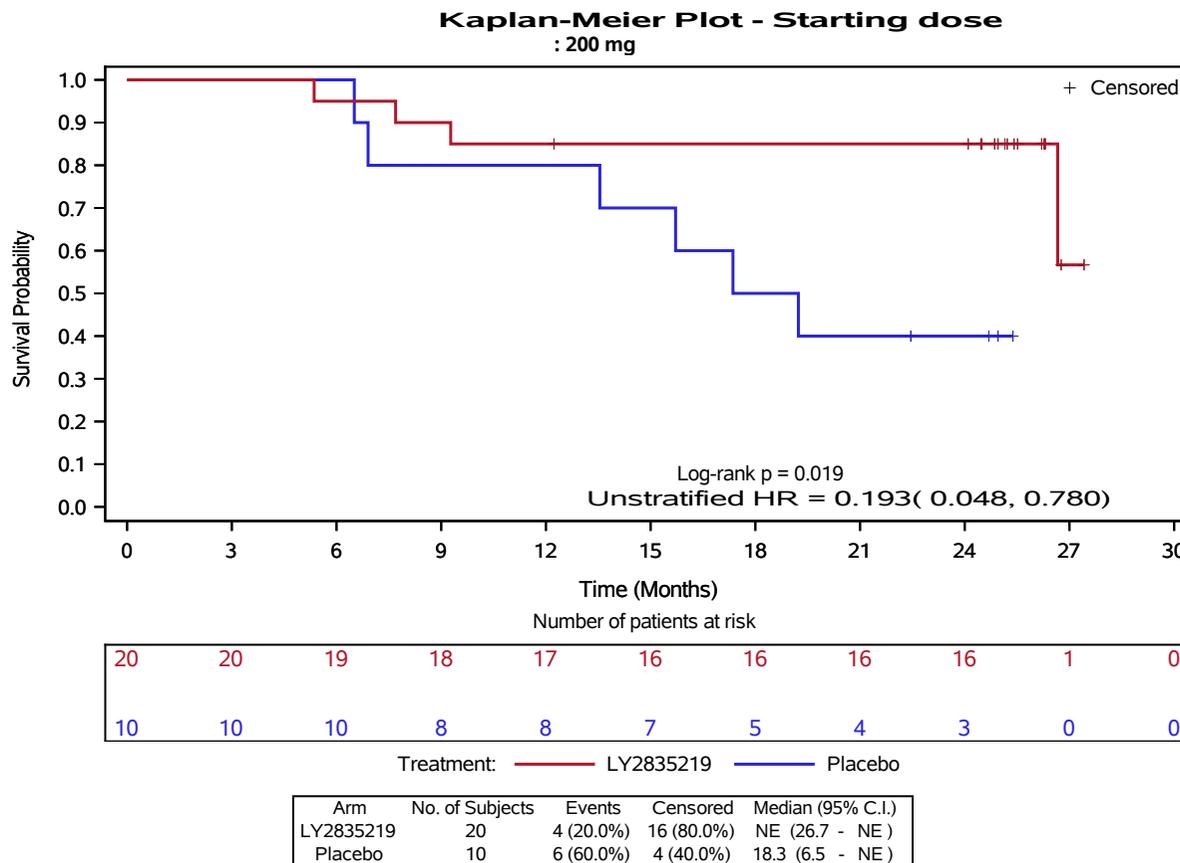
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Pre-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time To First post-discontinuation IV chemotherapy (Def2)  
 Pre-menopausal  
 ITT Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

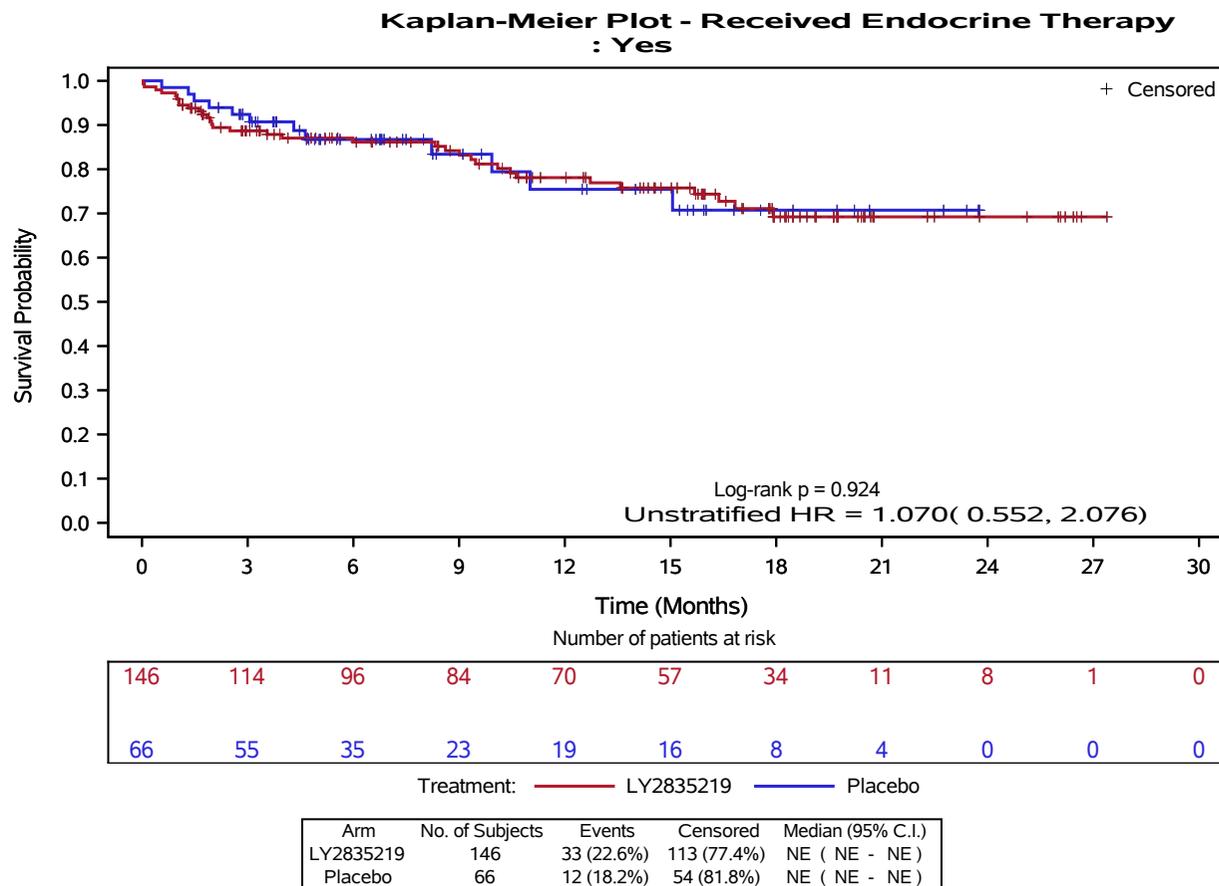


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_adcm\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tffc2\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 22  
 05OCT2018:08:07:20  
 PDPM

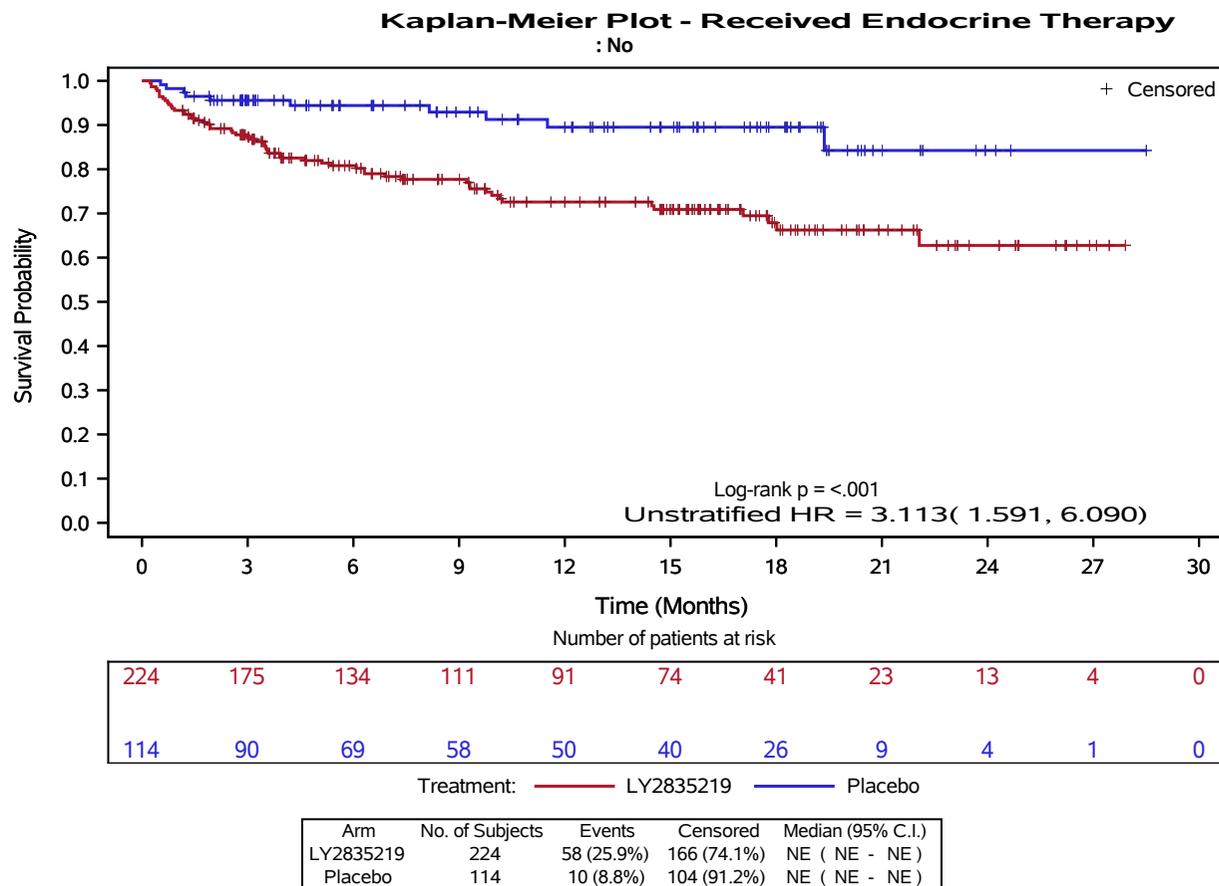


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent SAE  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

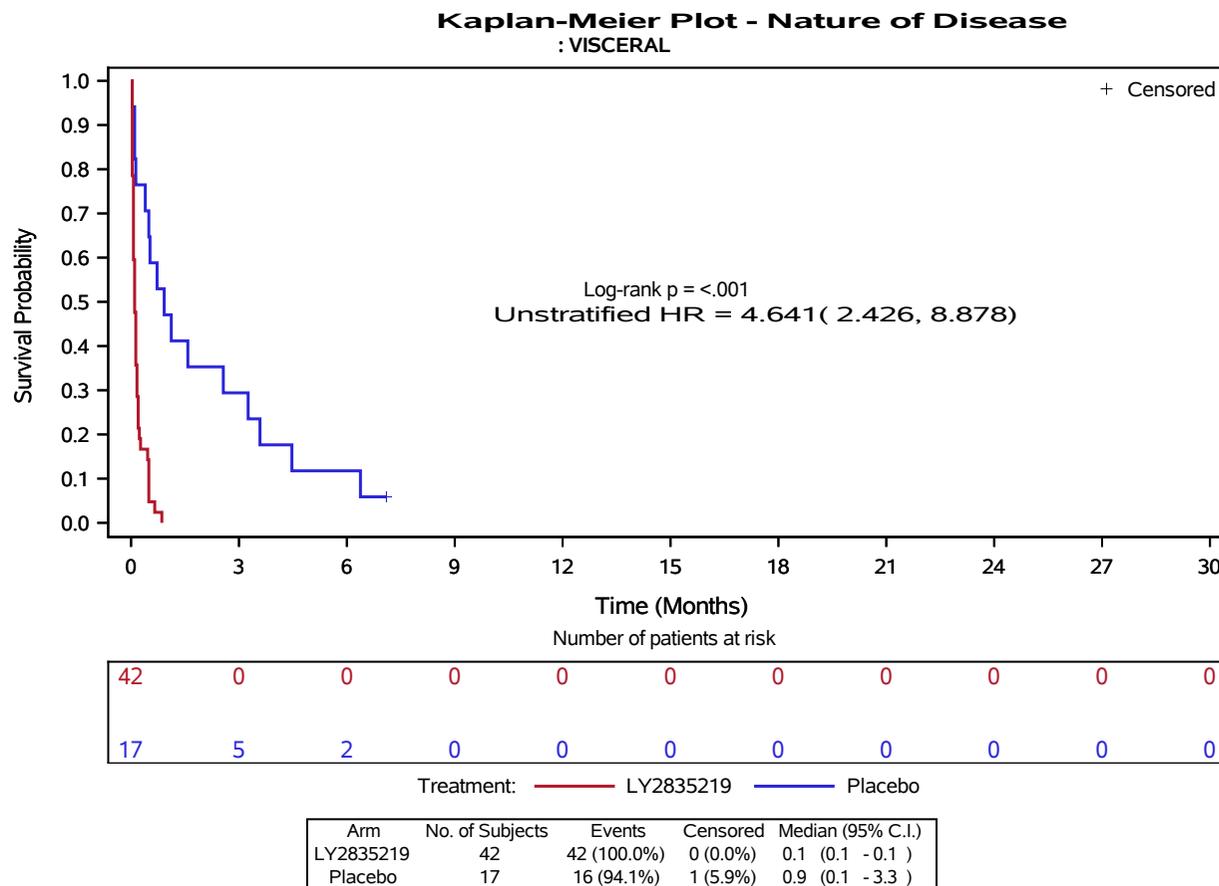
Page 23  
 05OCT2018:08:07:23  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttsae\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

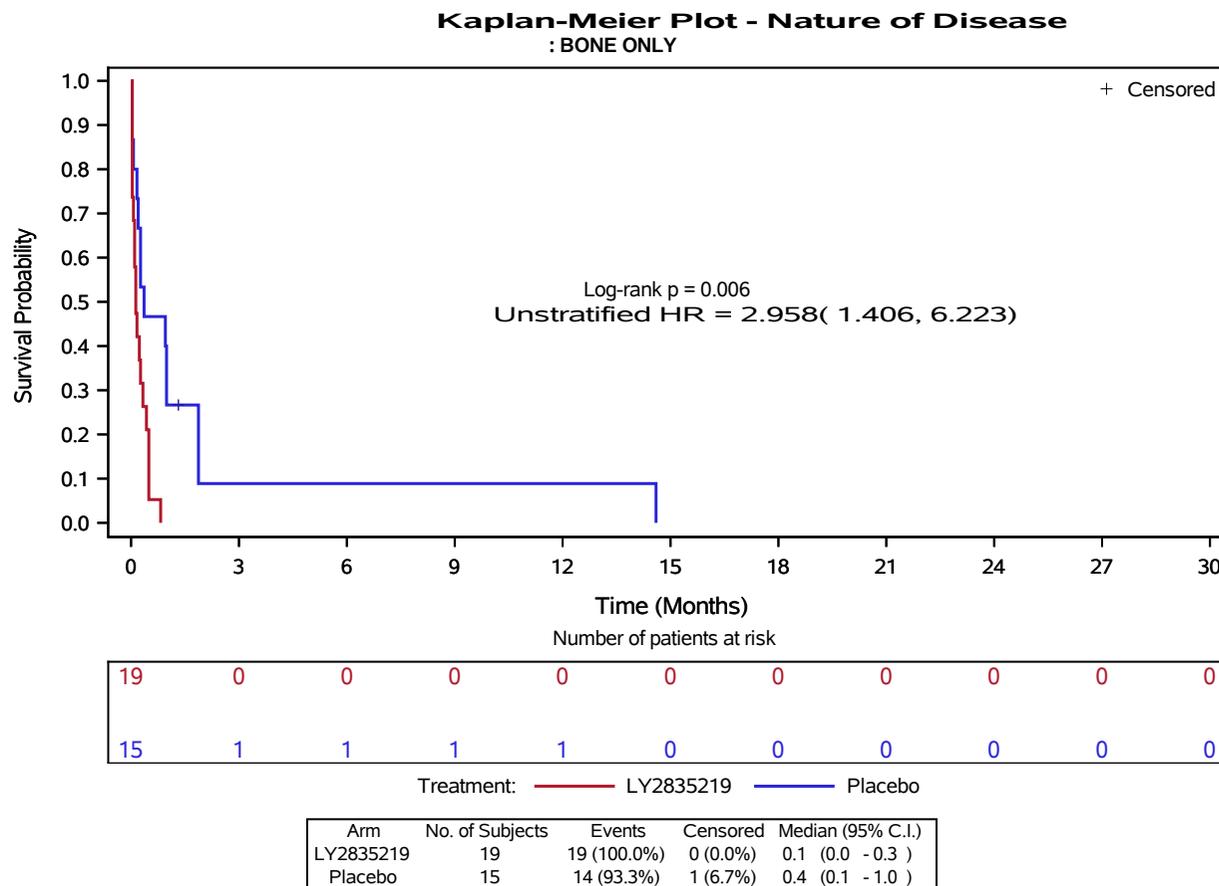
Page 24  
 05OCT2018:07:11:39  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tteae\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 25  
 05OCT2018:07:11:40  
 PDPM

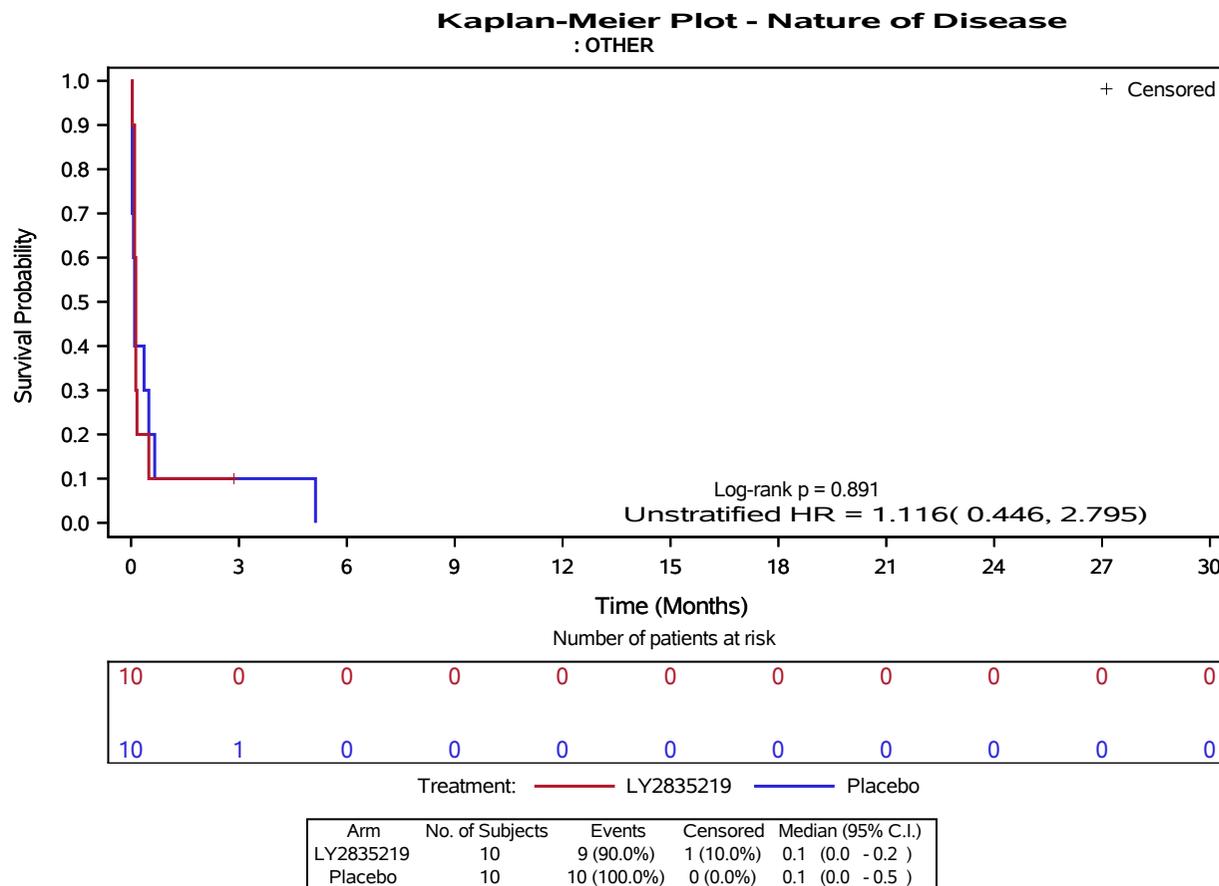


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tteae\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

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

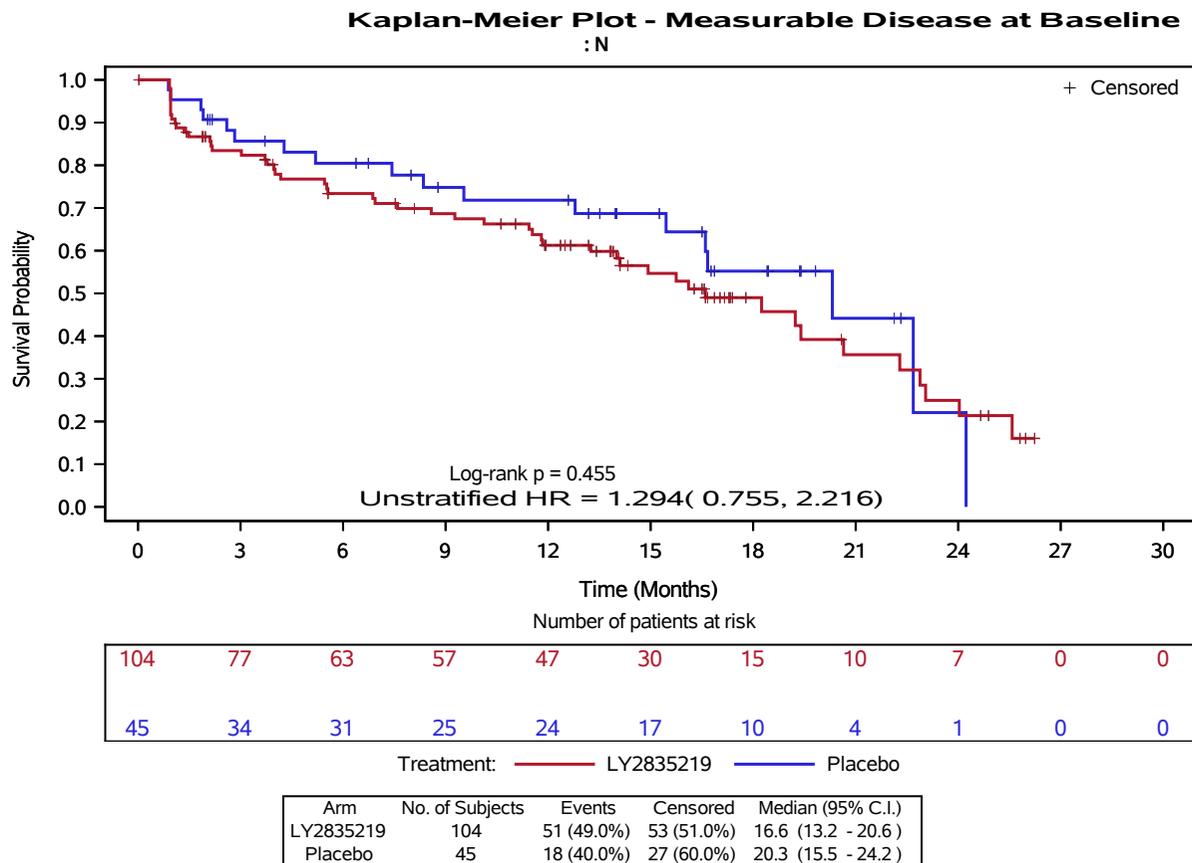
Kaplan-Meier Plot of Time to any Treatment Emergent Adverse Event  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 26  
 05OCT2018:07:11:40  
 PDPM



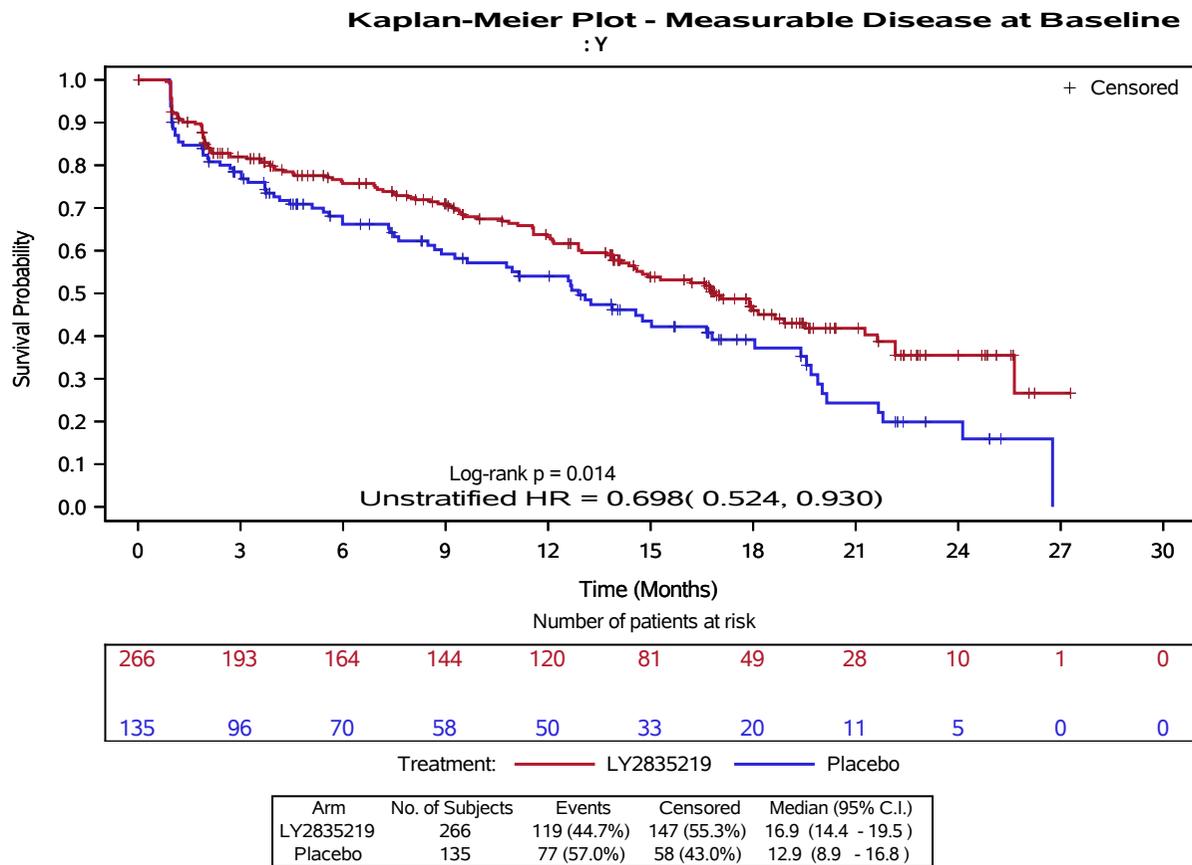
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_tte\_subgrp\_teae\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_tteae\_subgrp\_si\_pop4.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



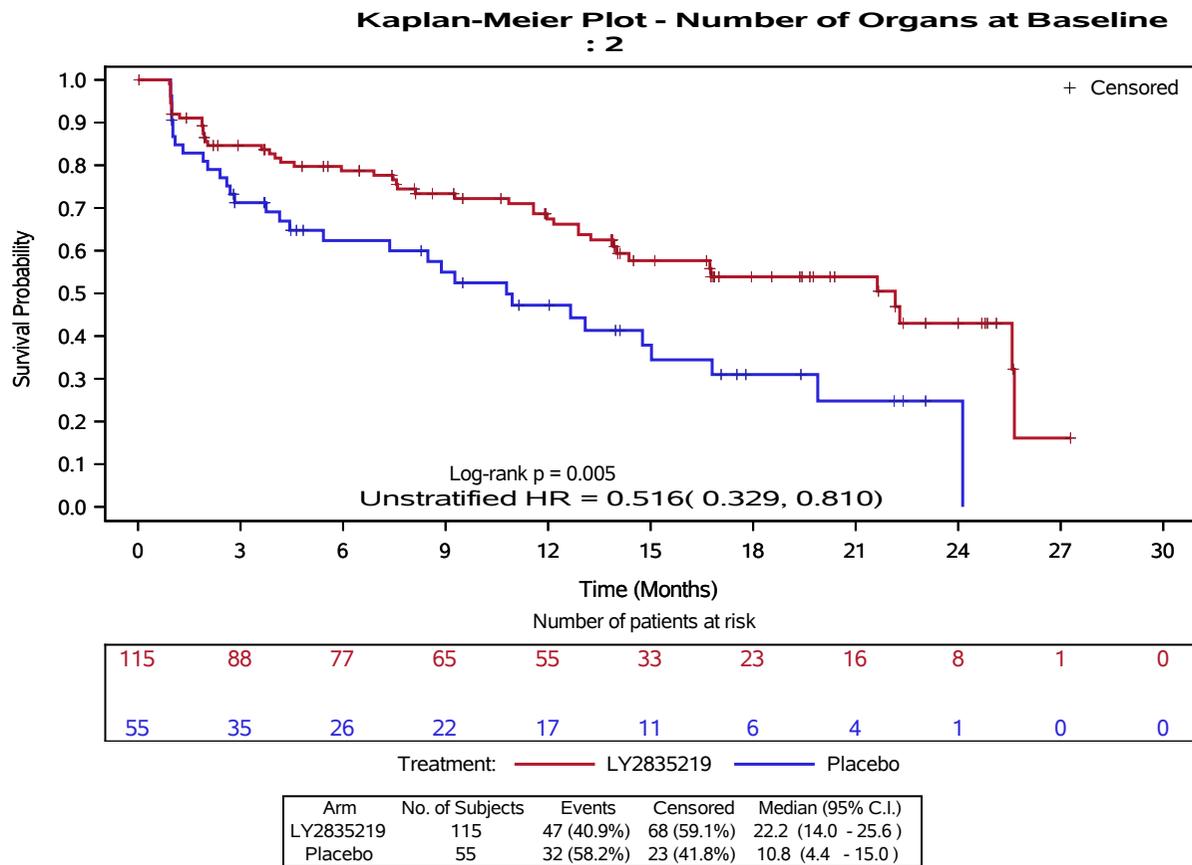
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



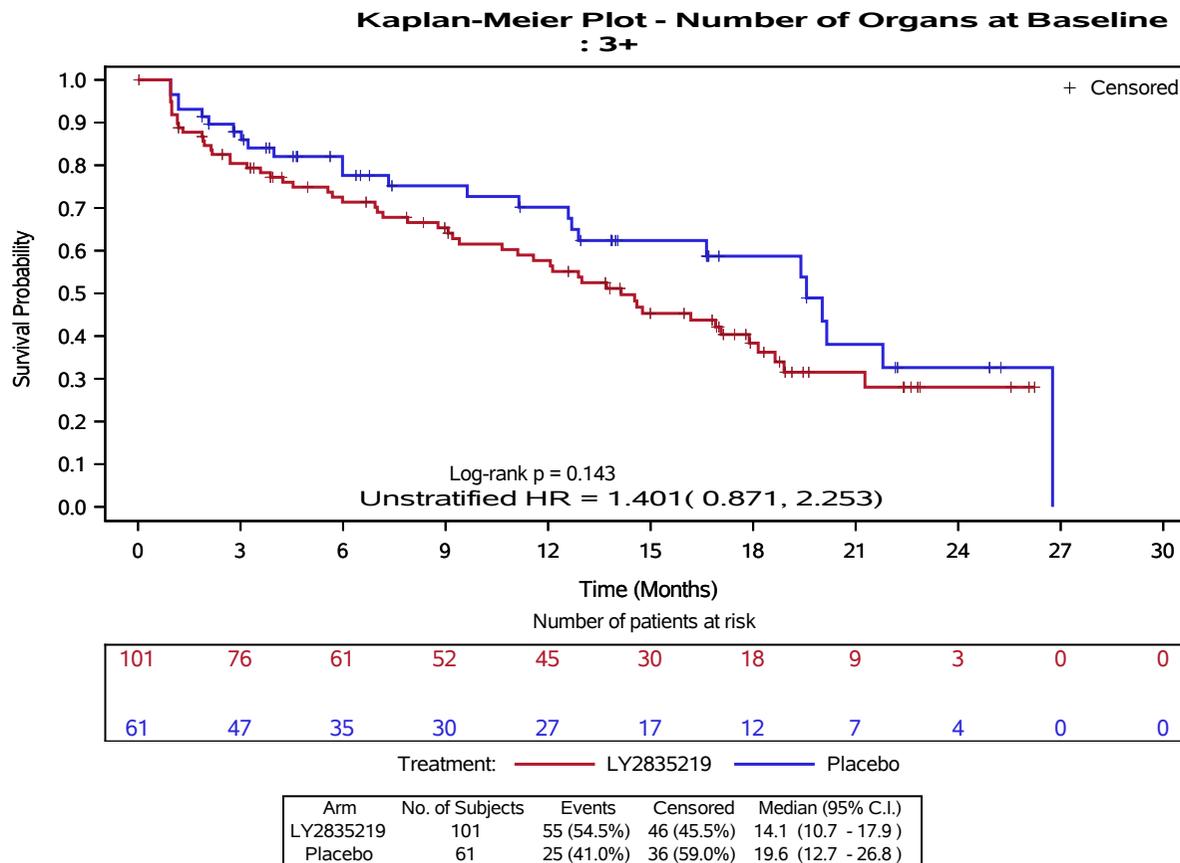
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

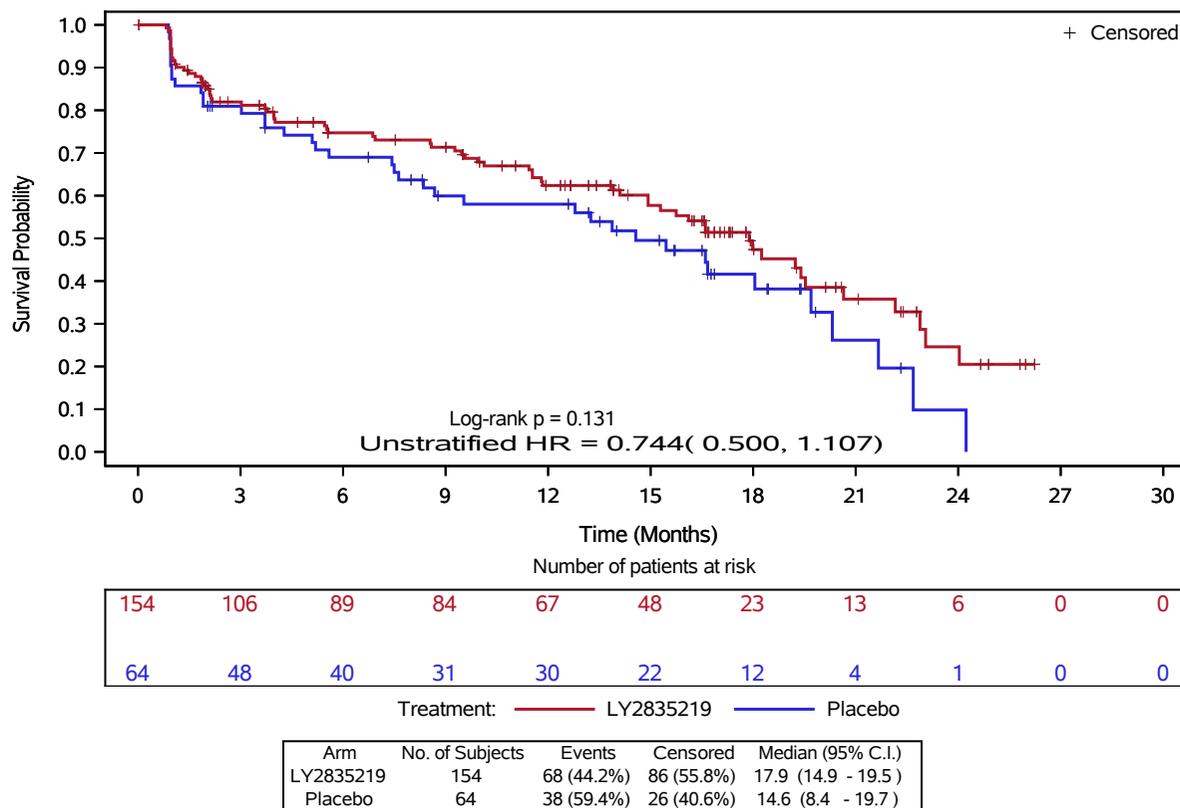


Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

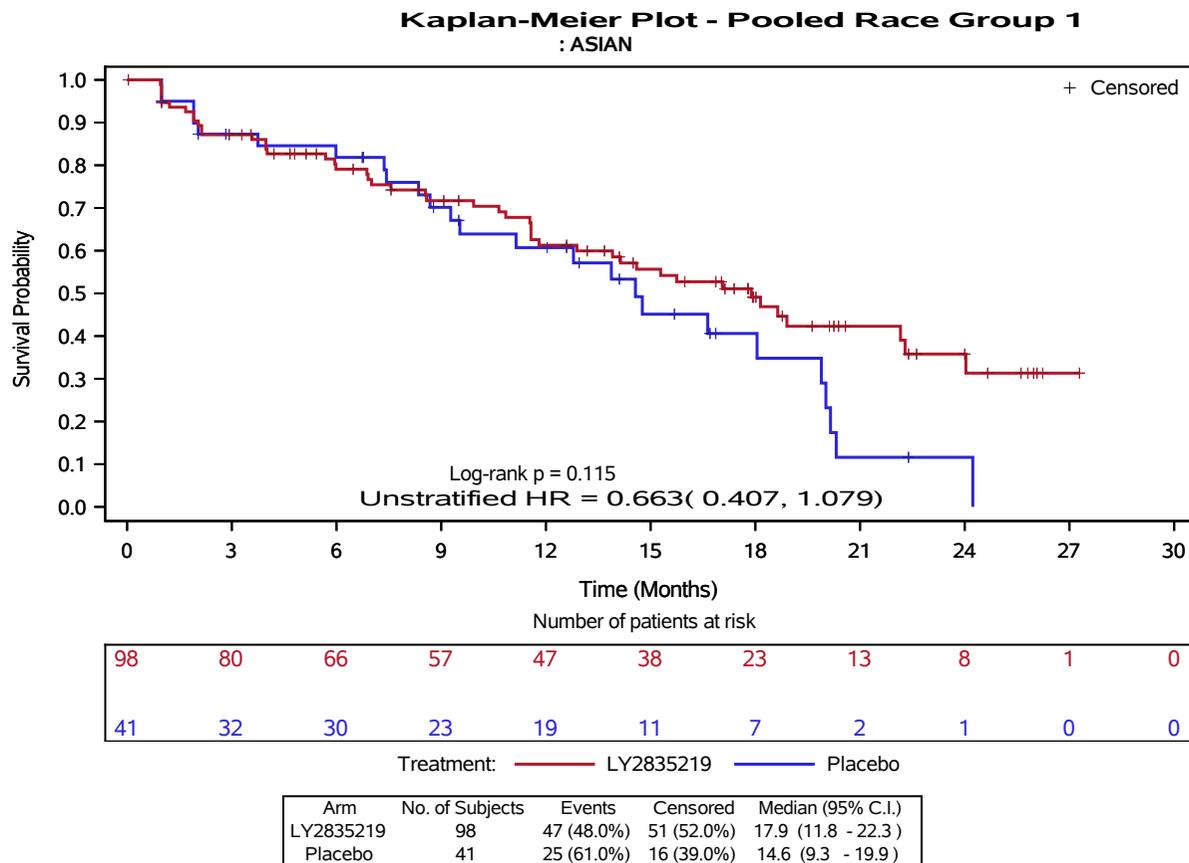
Page 31  
 05OCT2018:08:08:47  
 PDPM

**Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline : 1**



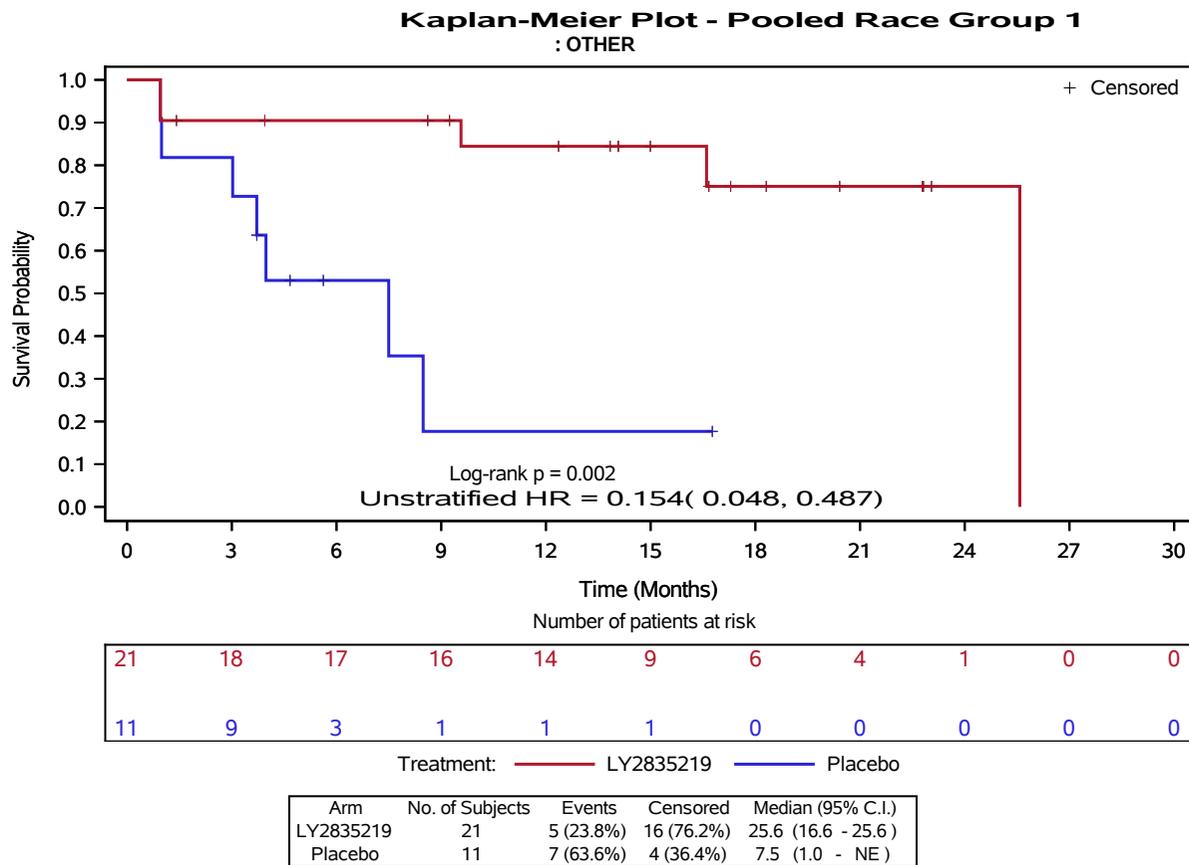
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_q1q\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



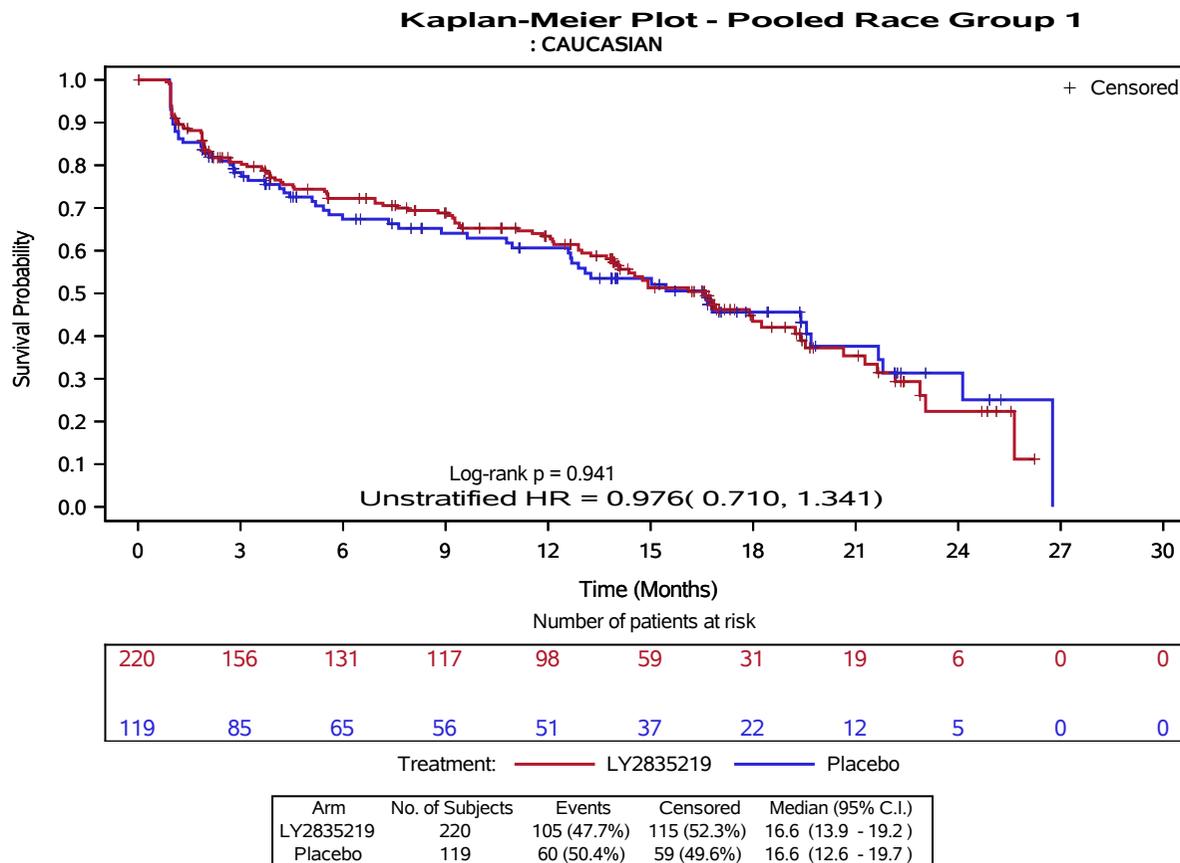
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



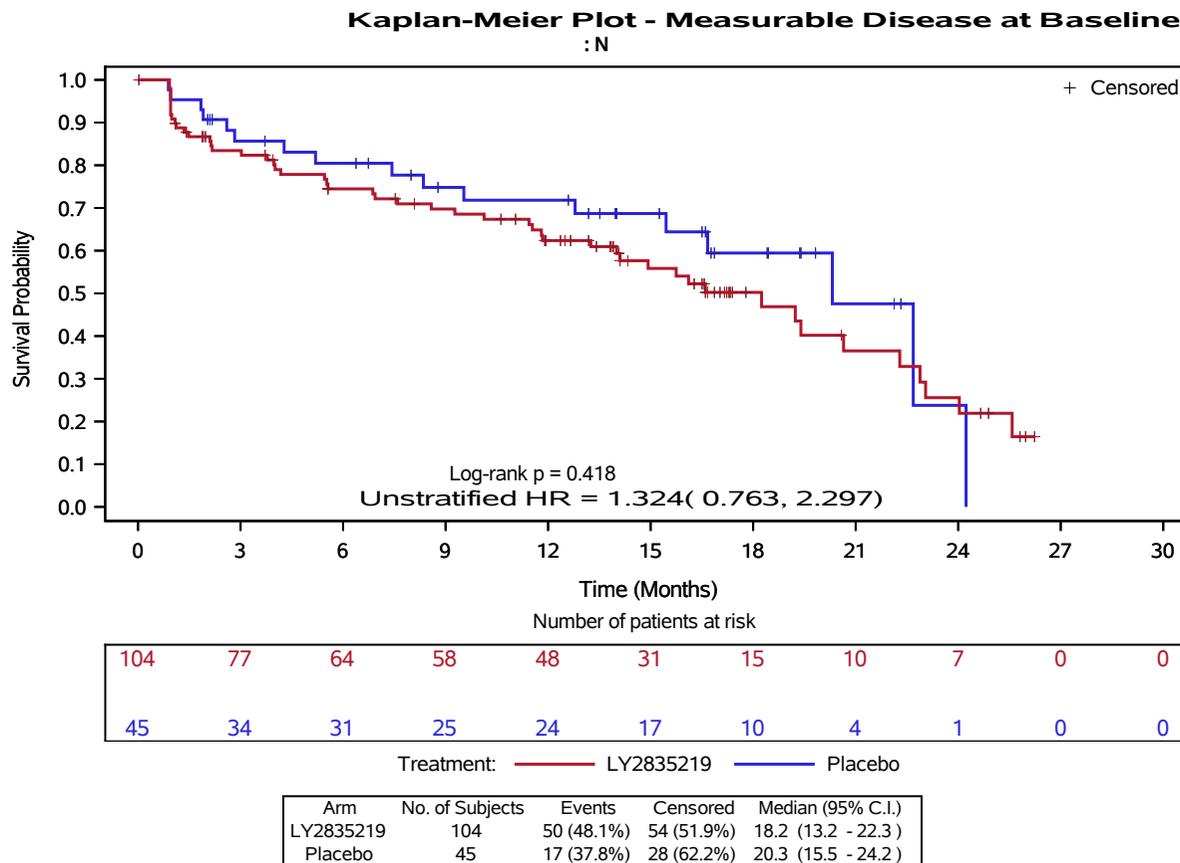
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



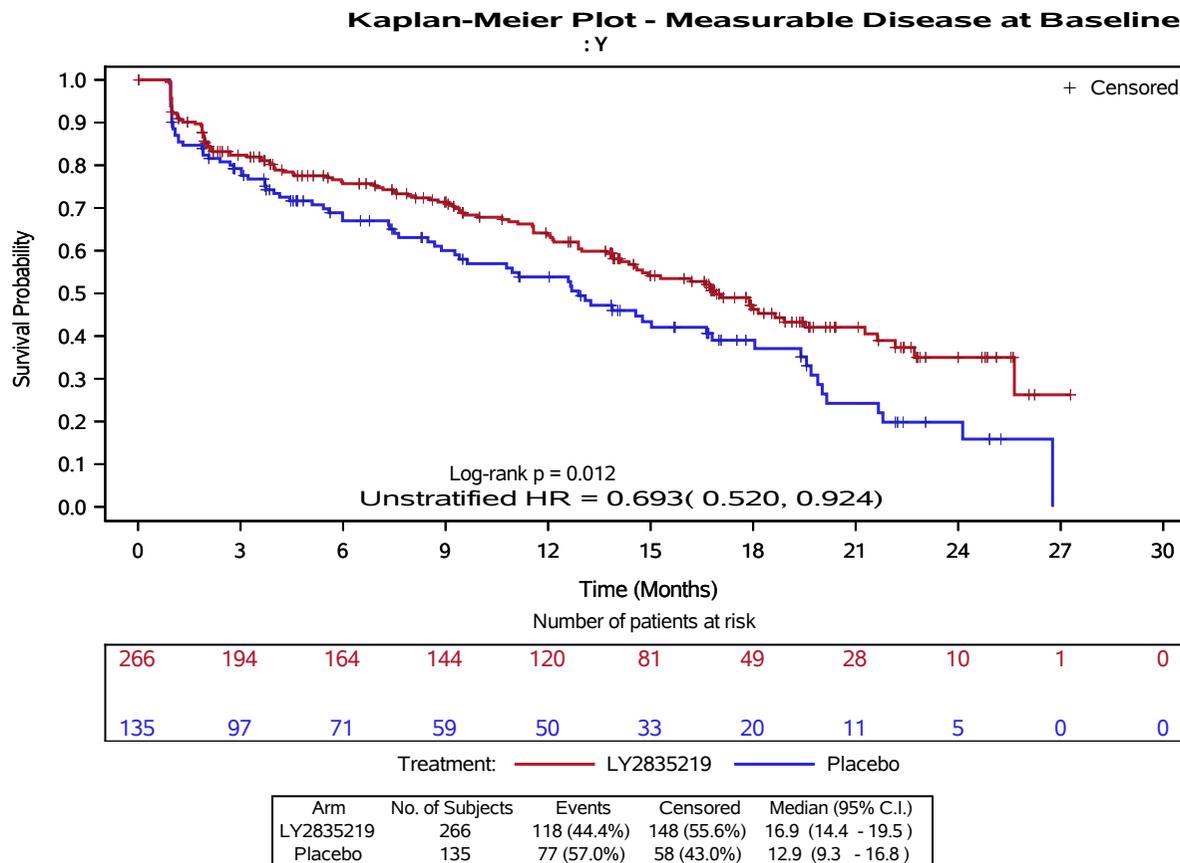
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw02063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



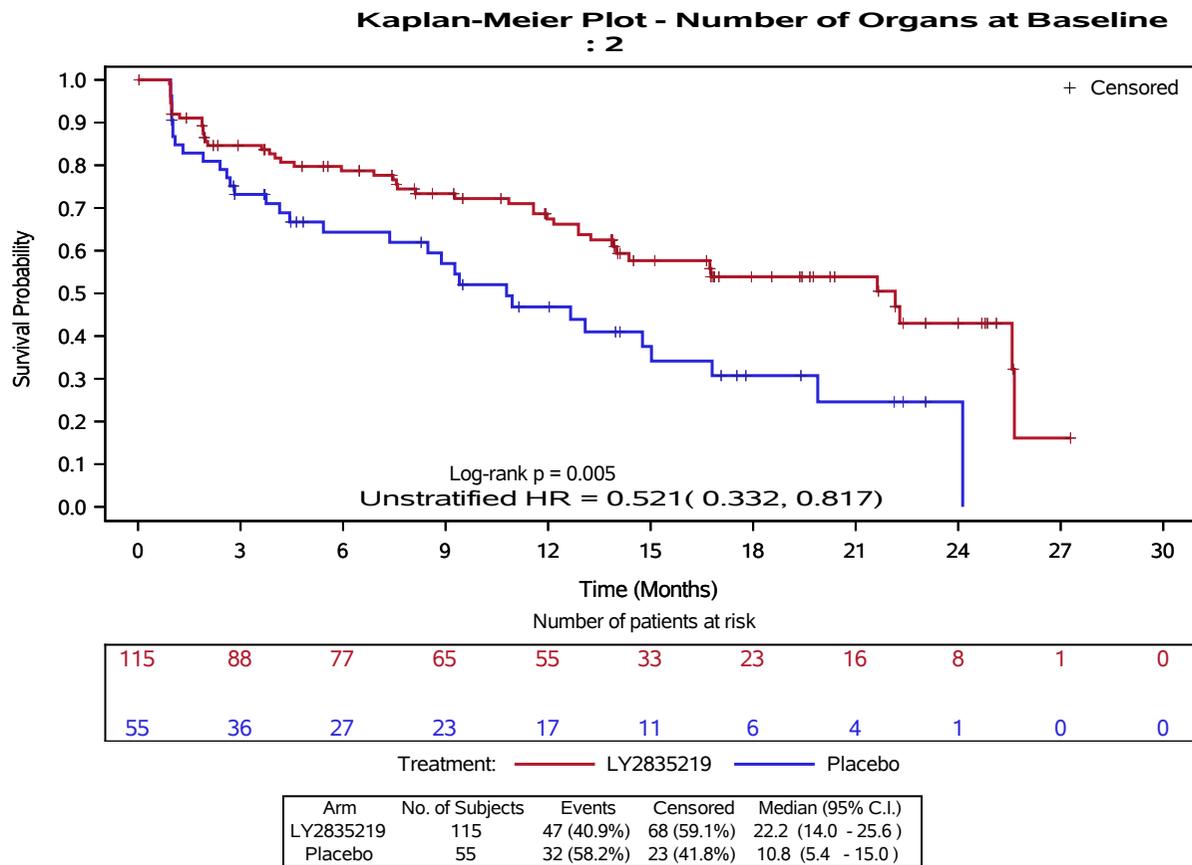
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



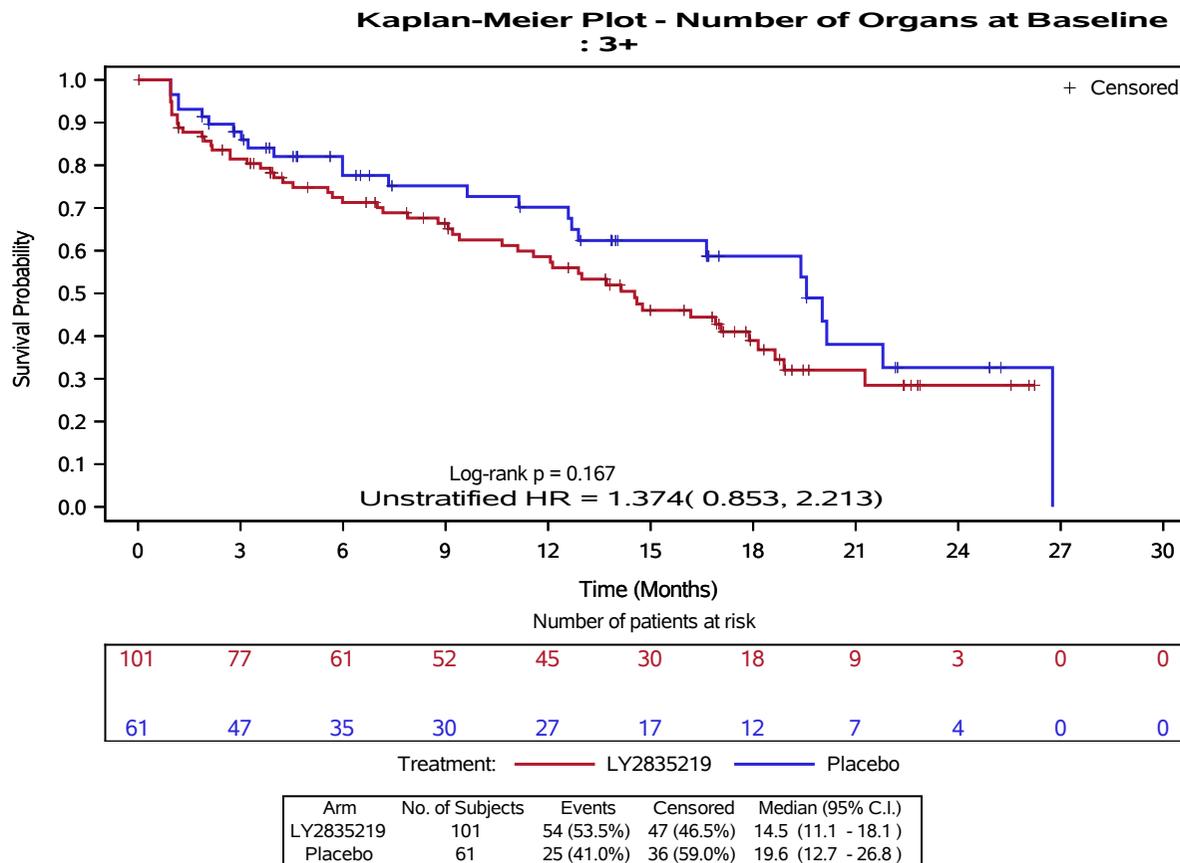
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

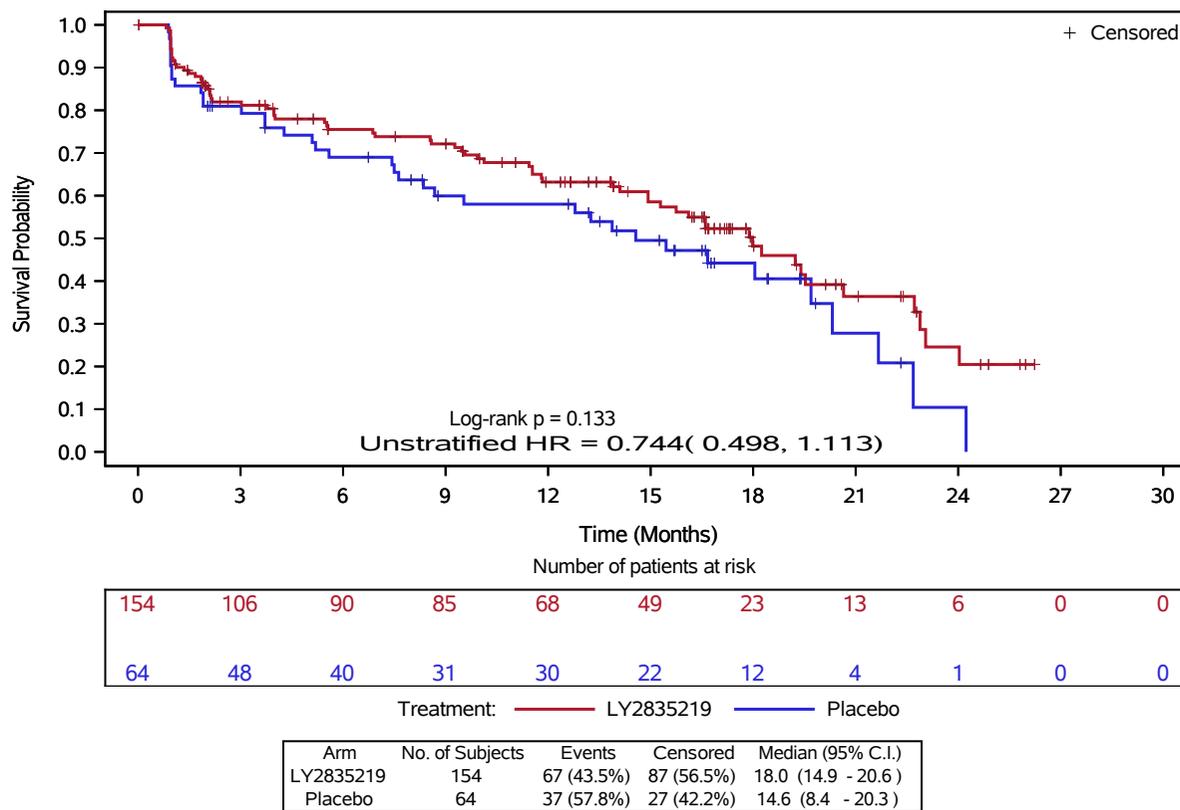
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

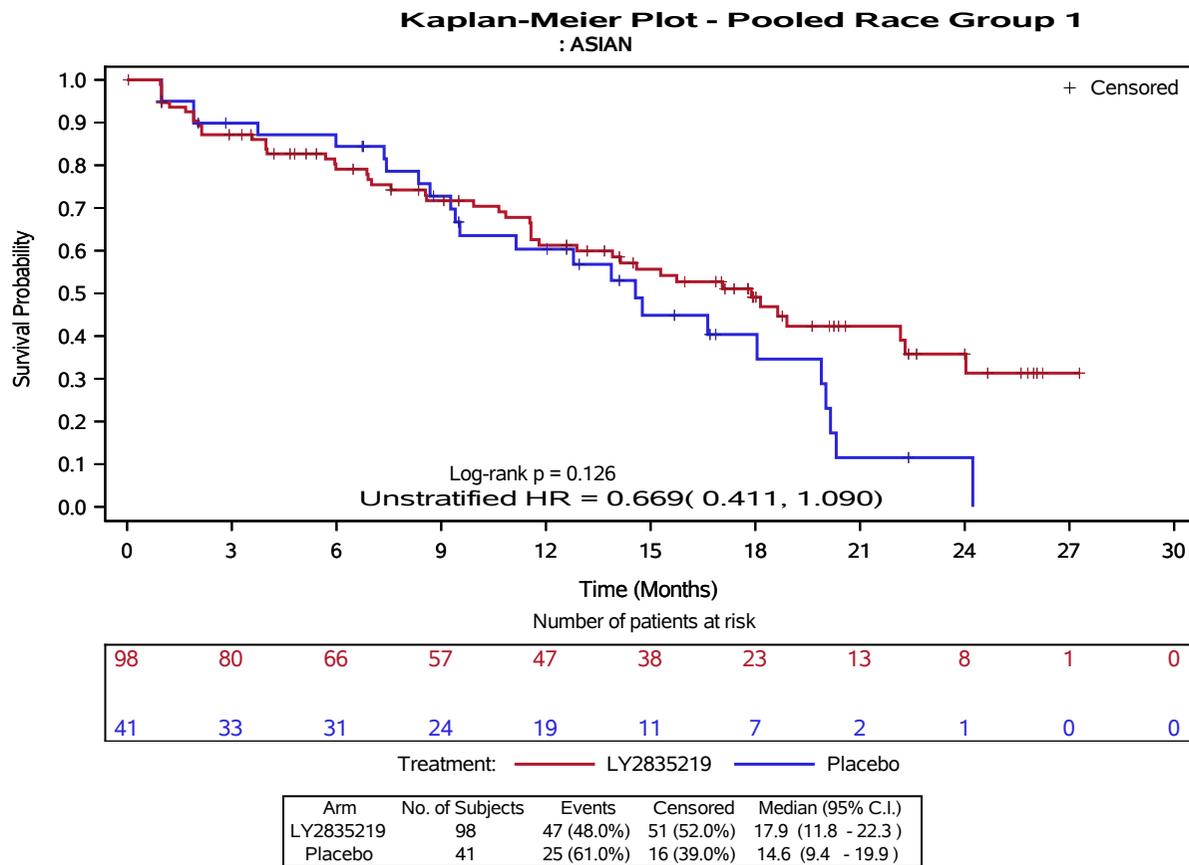
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

**Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline : 1**



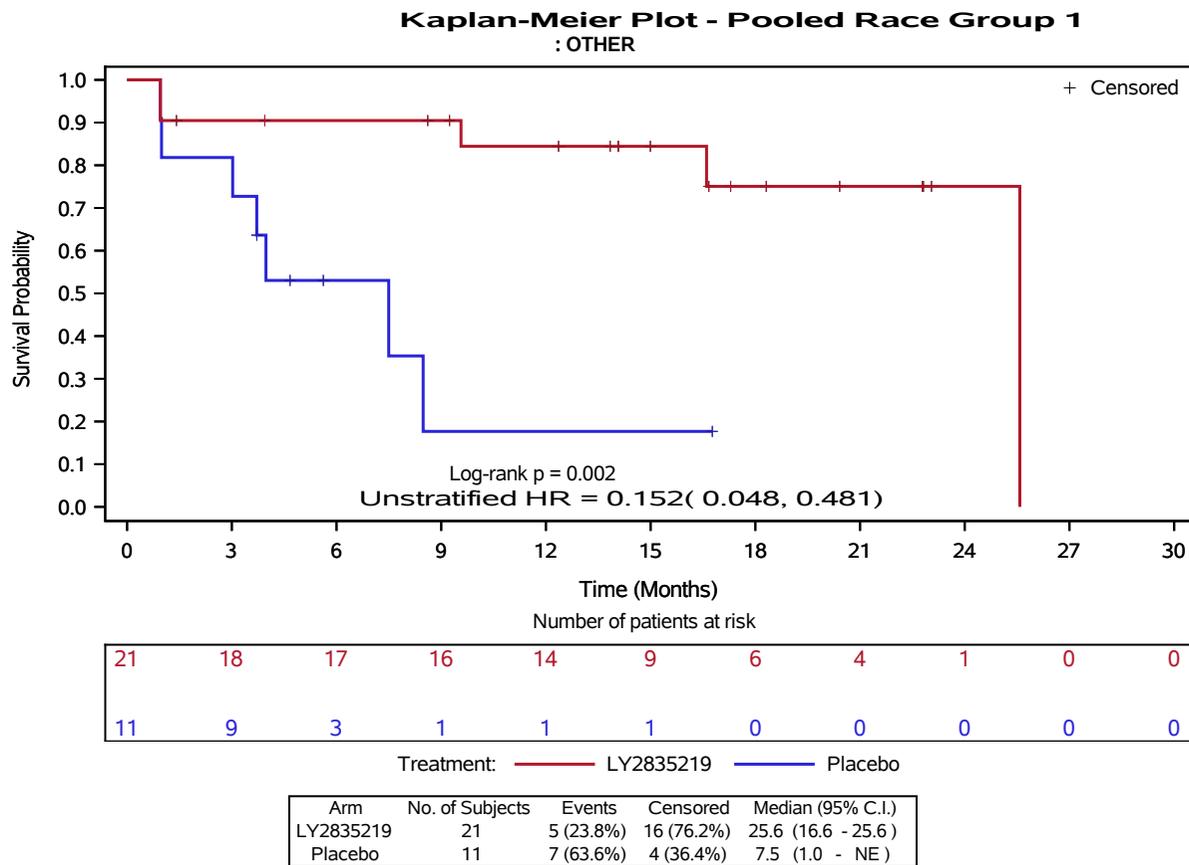
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



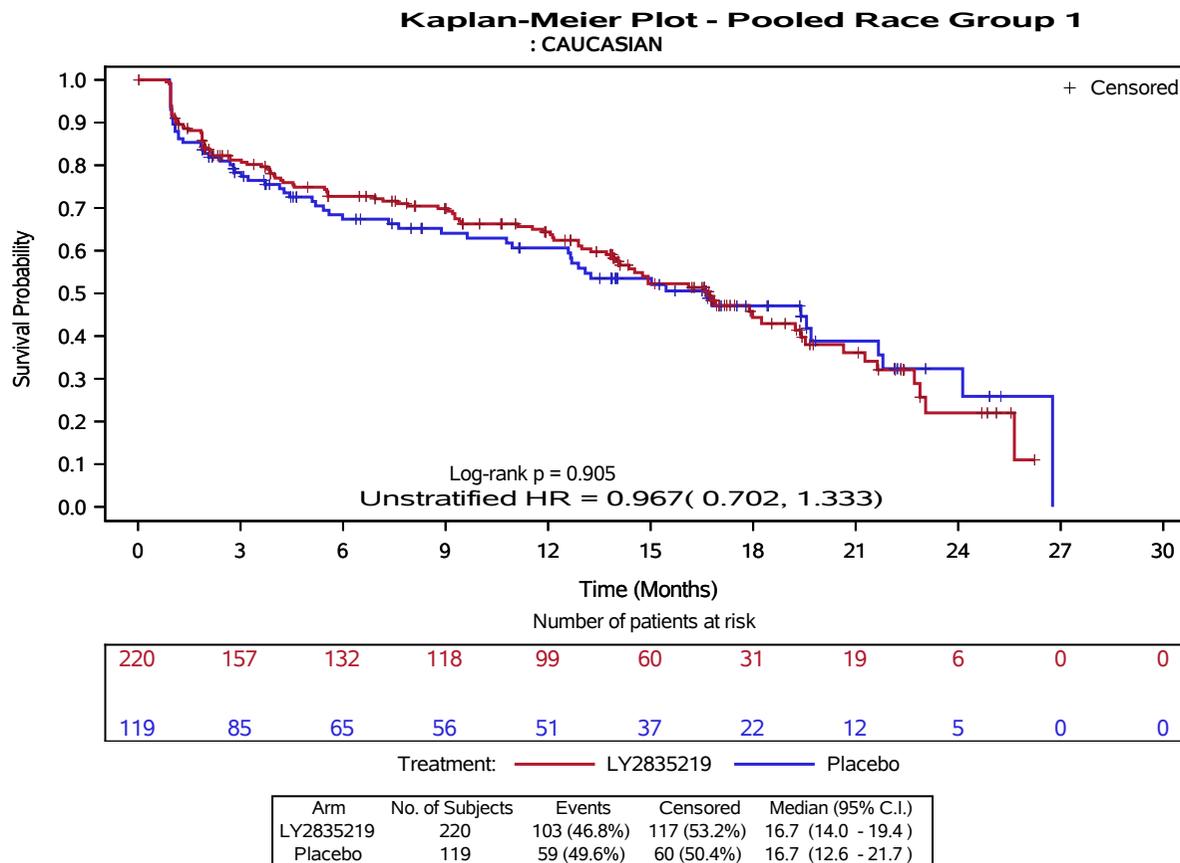
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



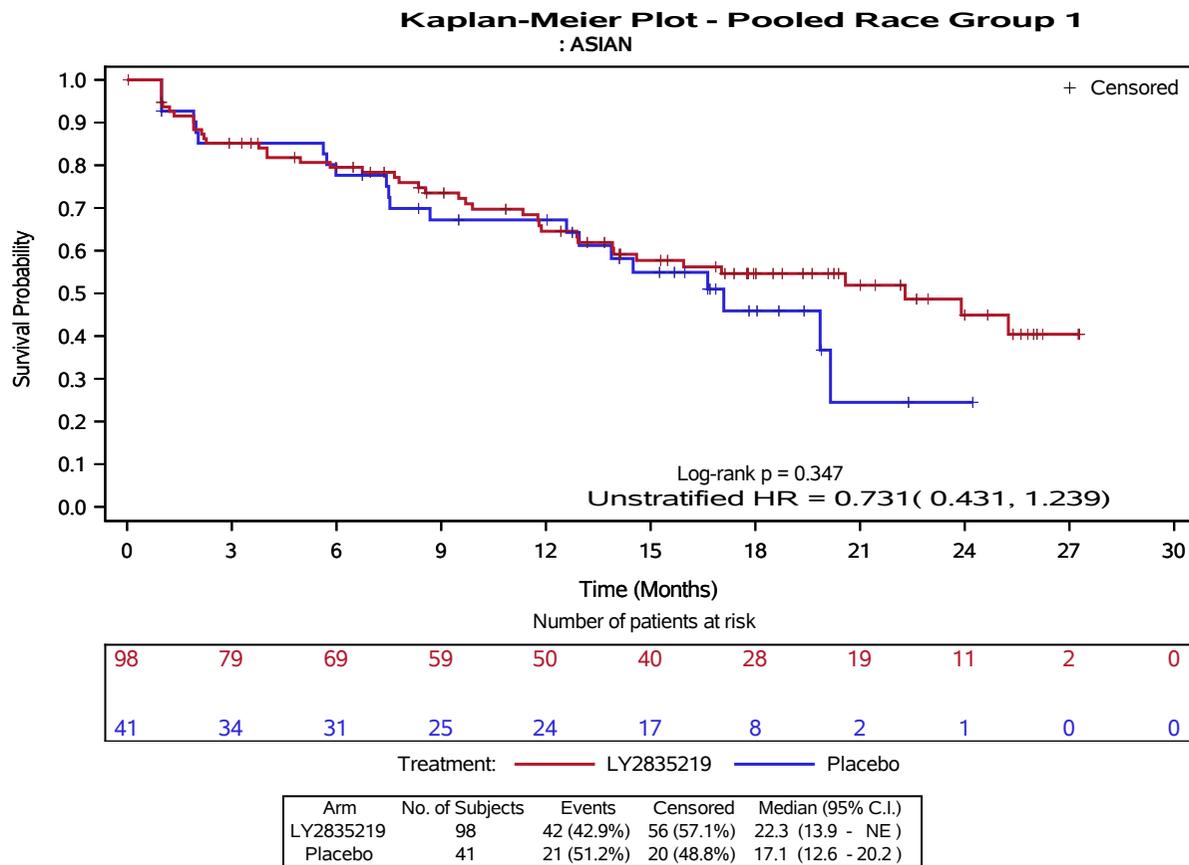
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 EQ5D-5L VAS score (MID 10)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



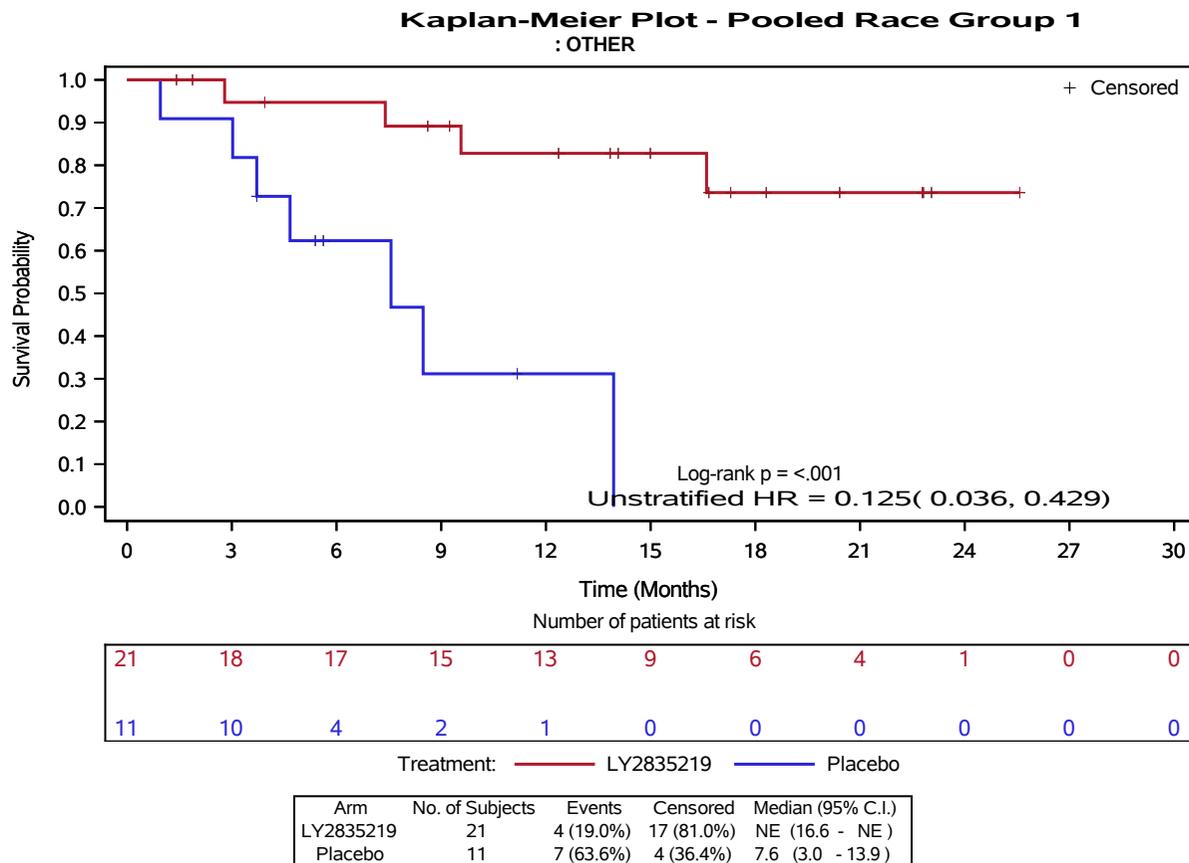
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw12063\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Appetite Loss  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



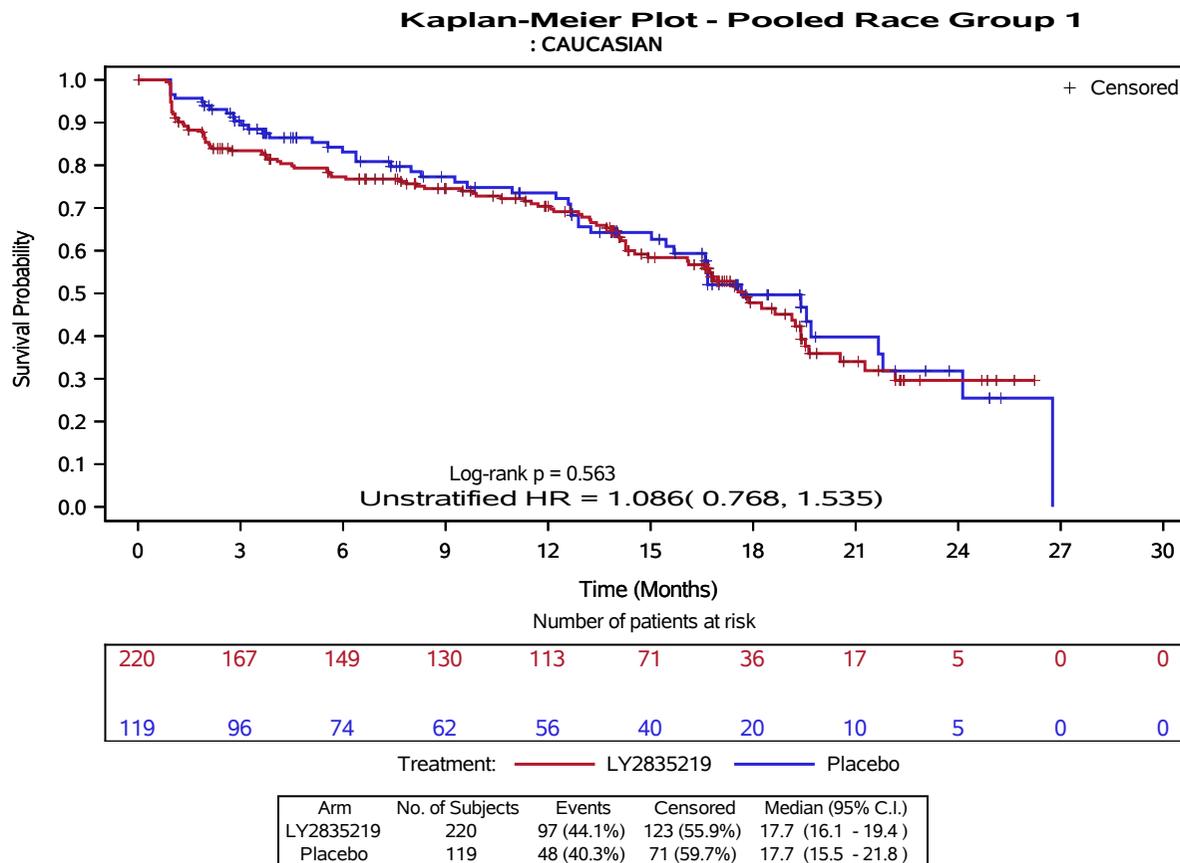
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwaplo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Appetite Loss  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



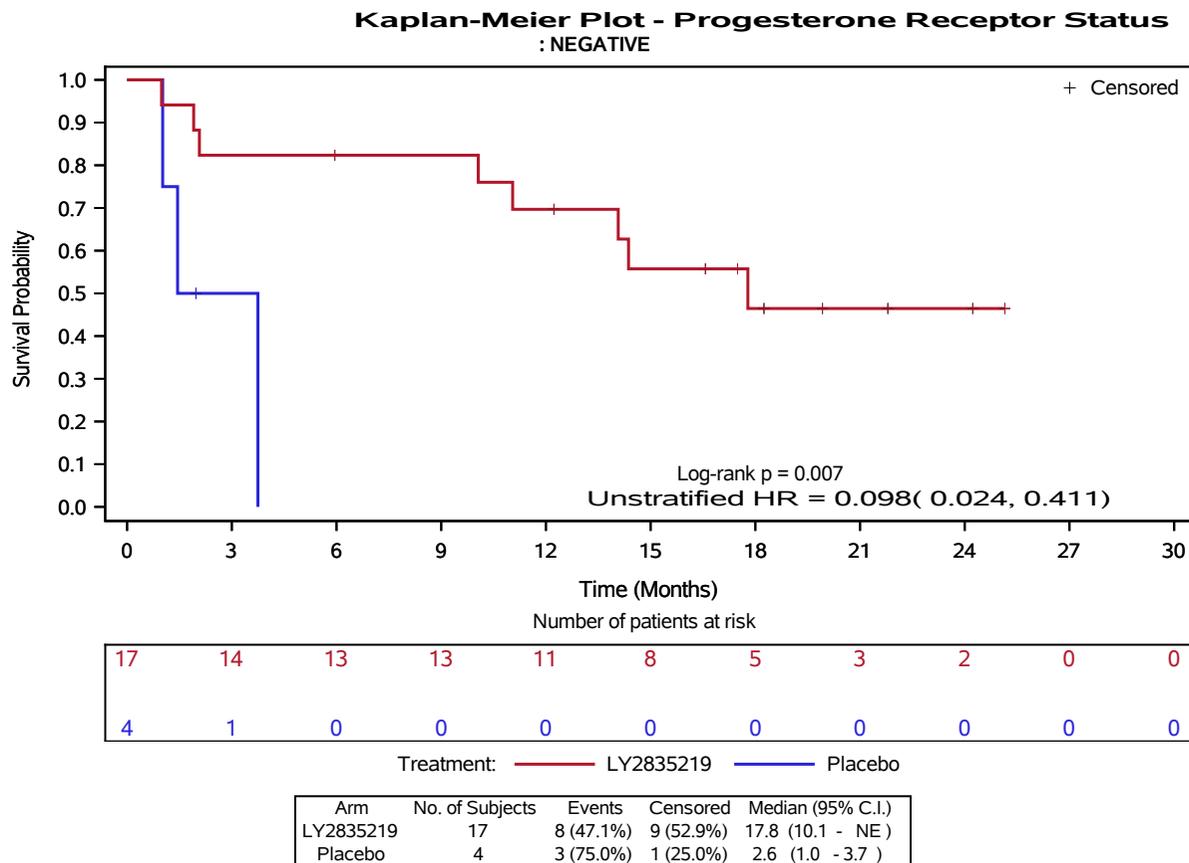
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwaplo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Appetite Loss  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



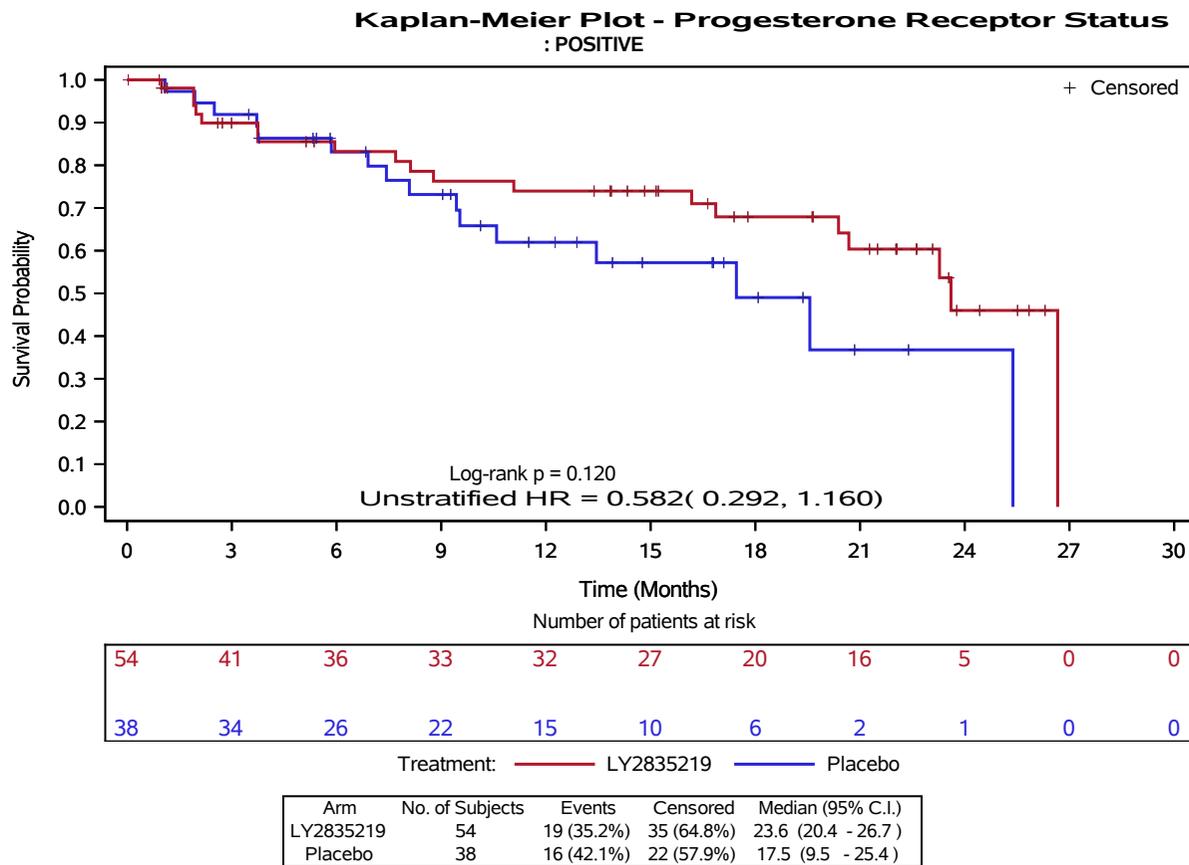
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwaplo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

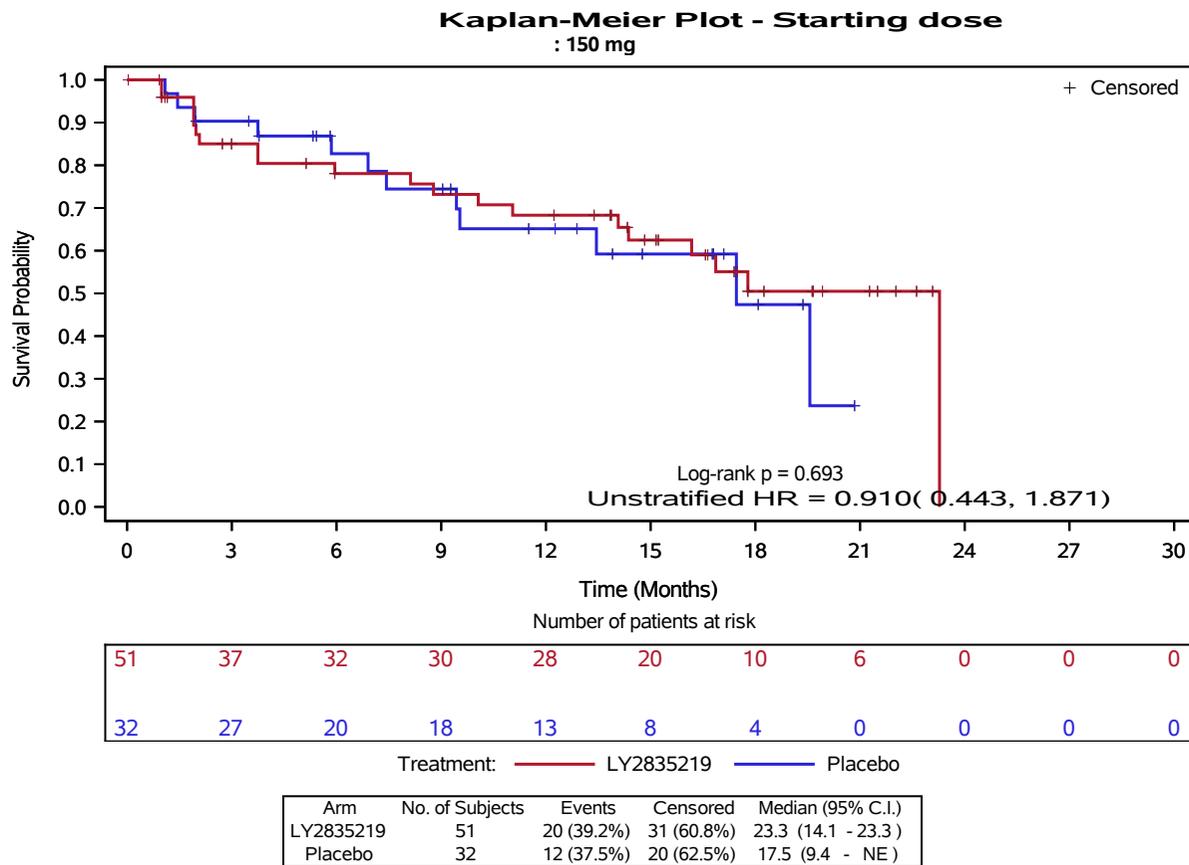
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

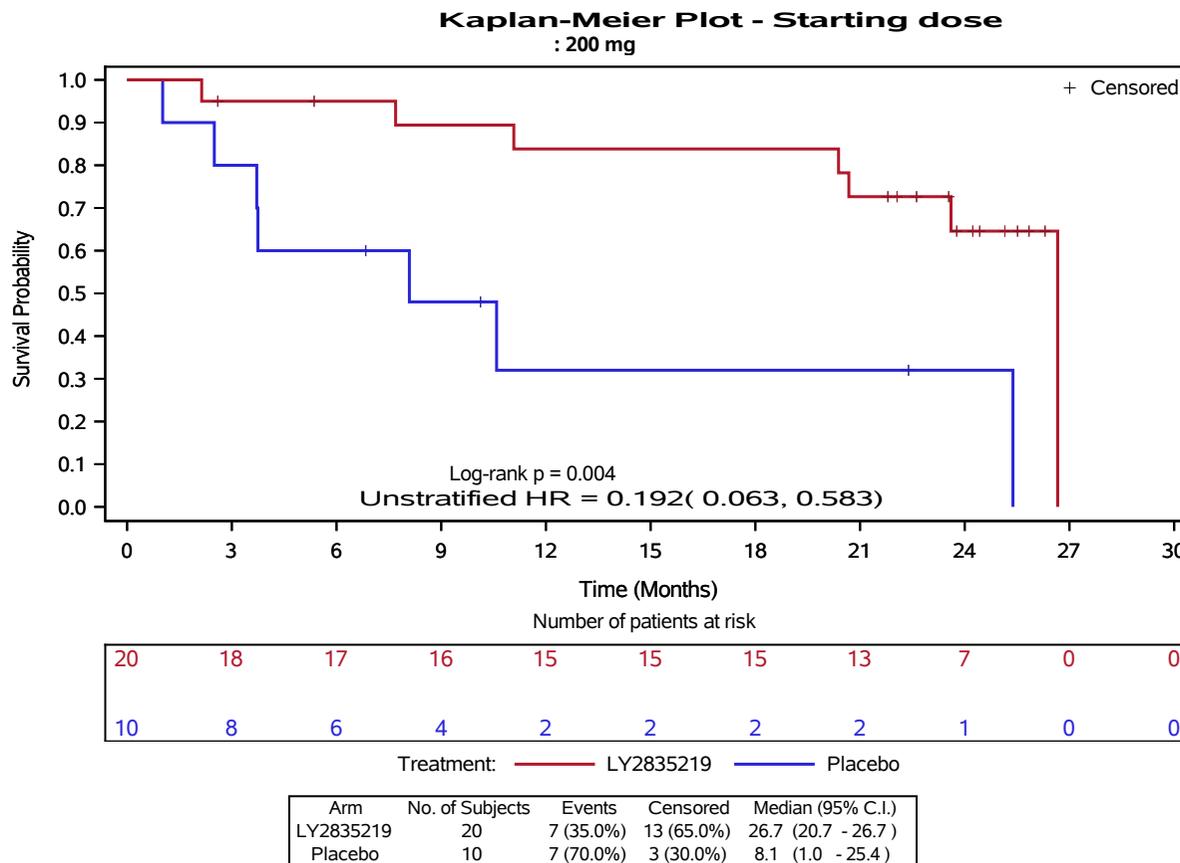
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 51  
 05OCT2018:08:08:39  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

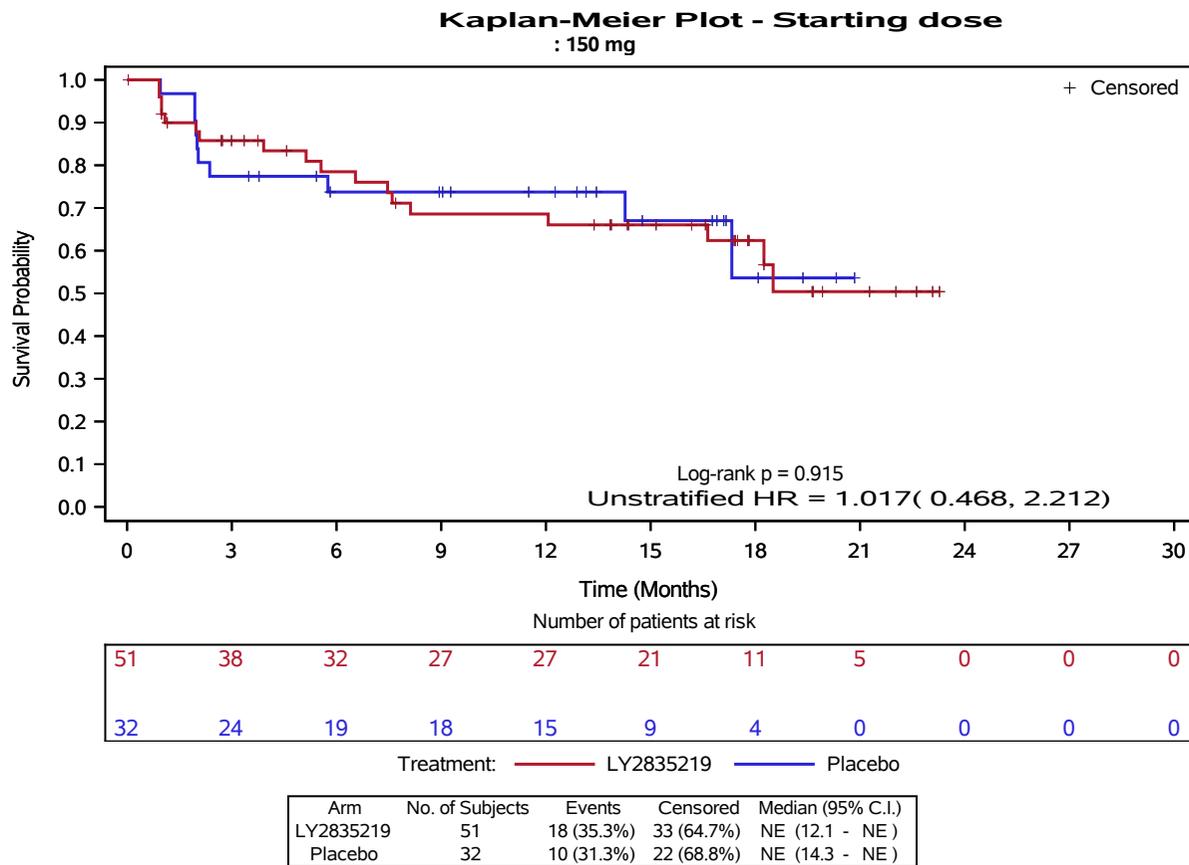
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom scales / Items: Arm Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbras3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

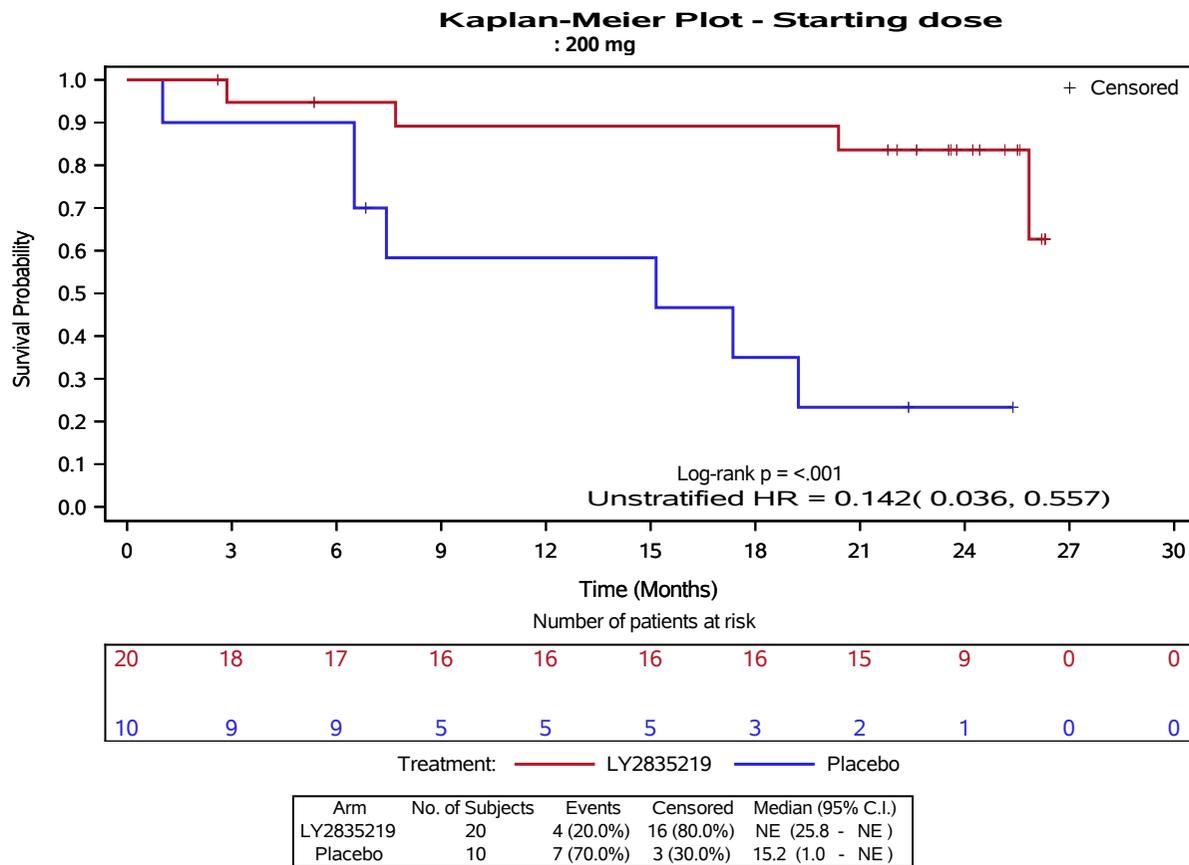
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Body Image  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 56  
 05OCT2018:08:08:24  
 PDPM



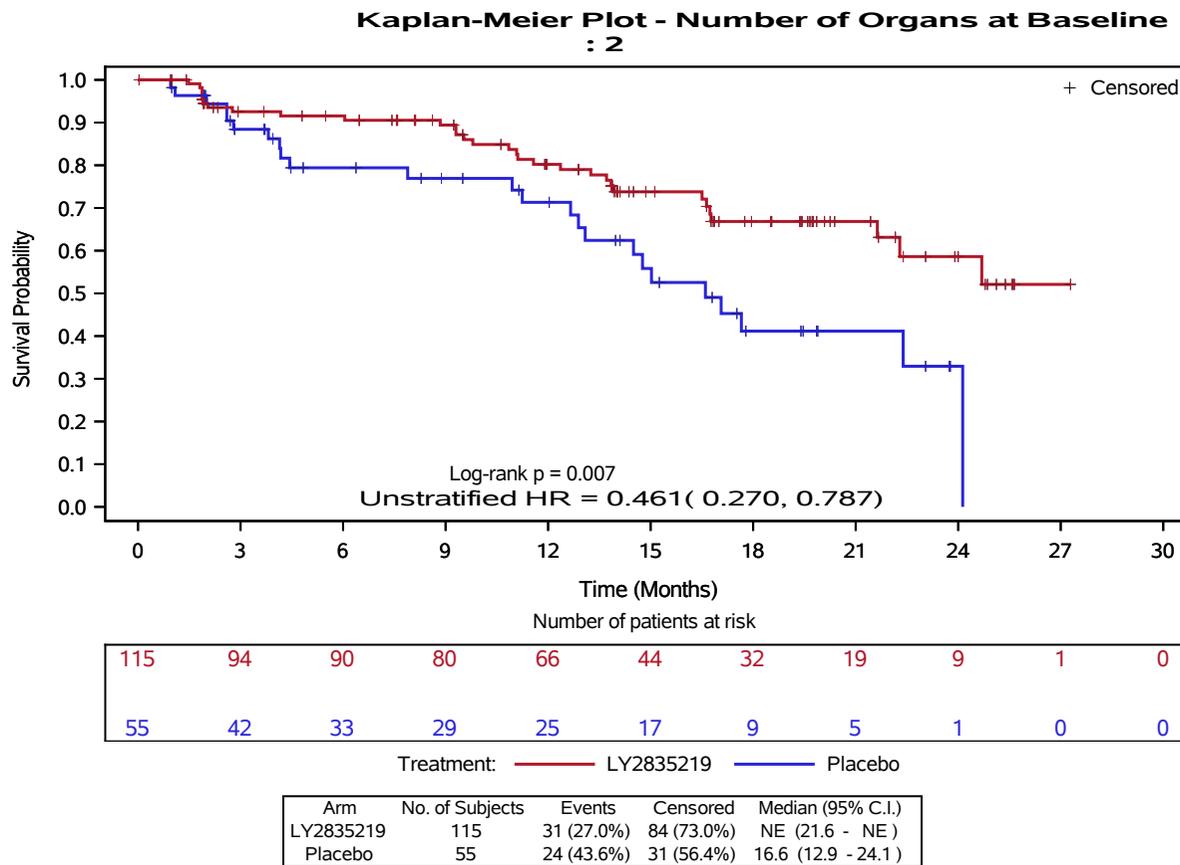
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbi3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Body Image  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



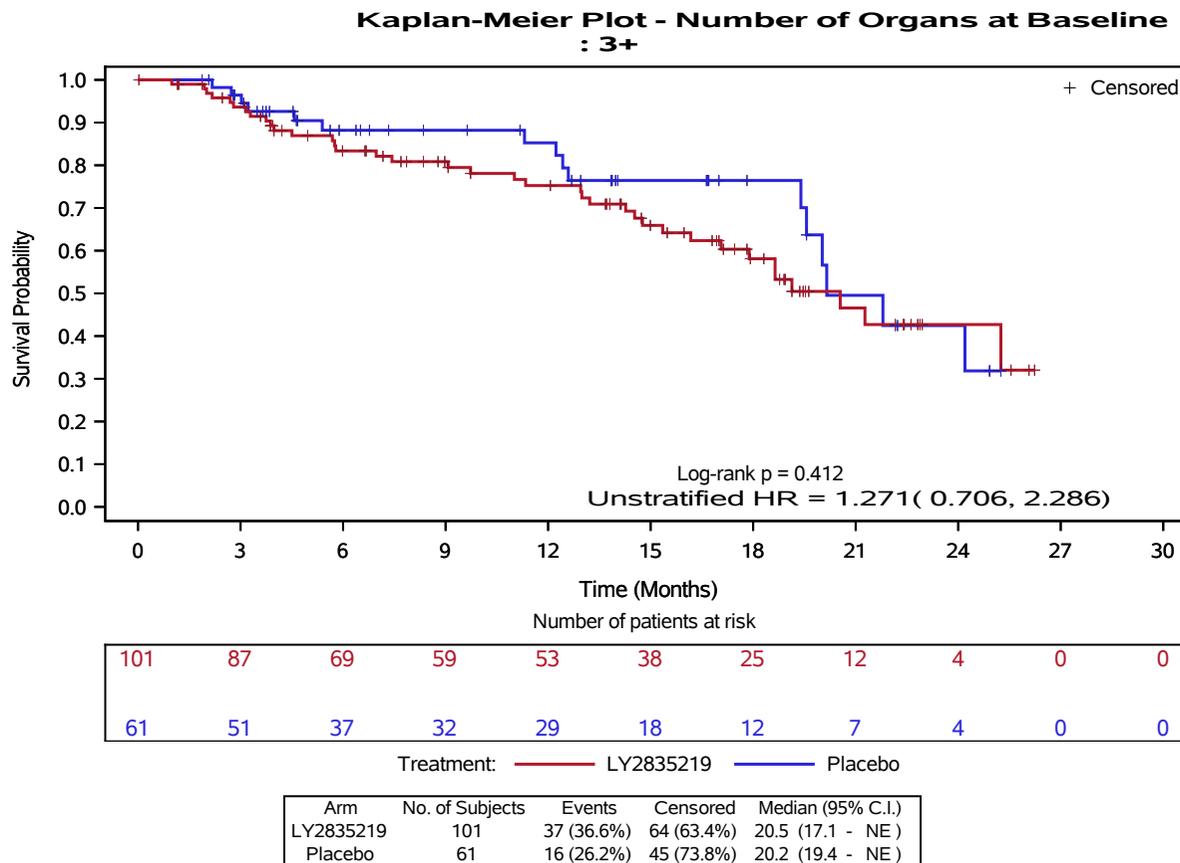
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbi3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

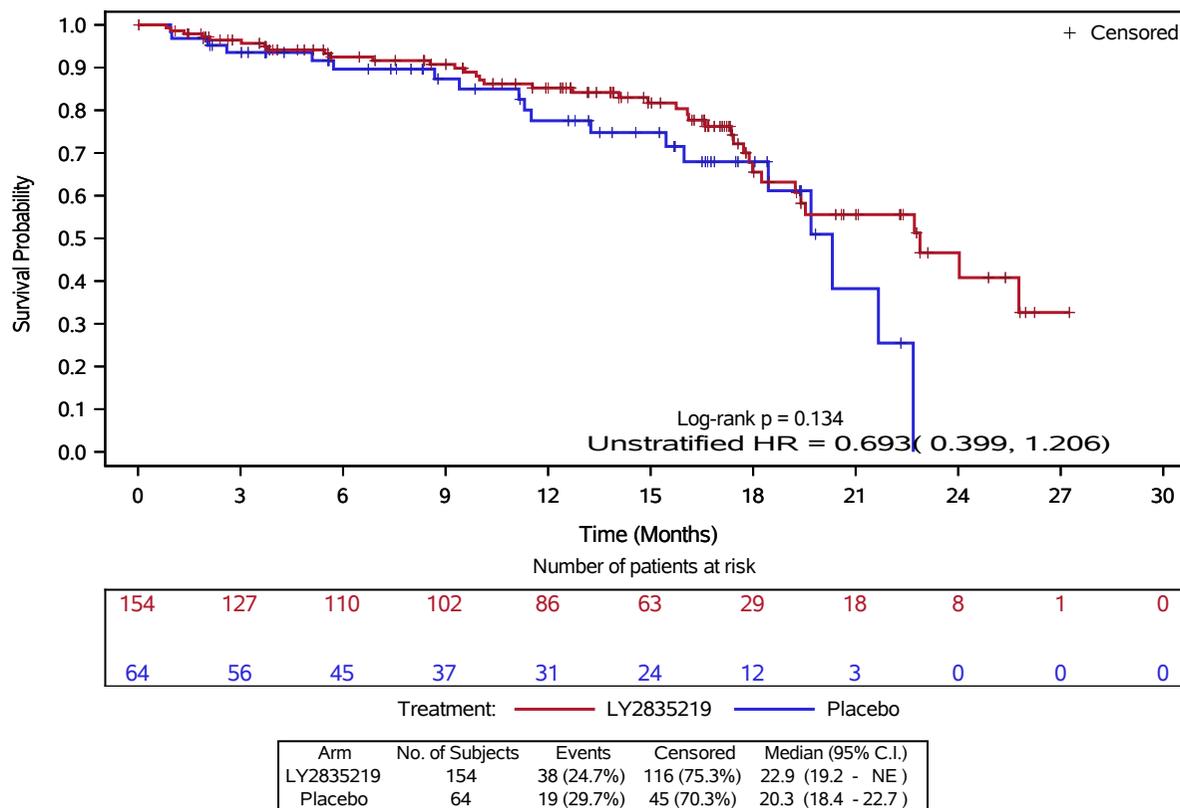
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

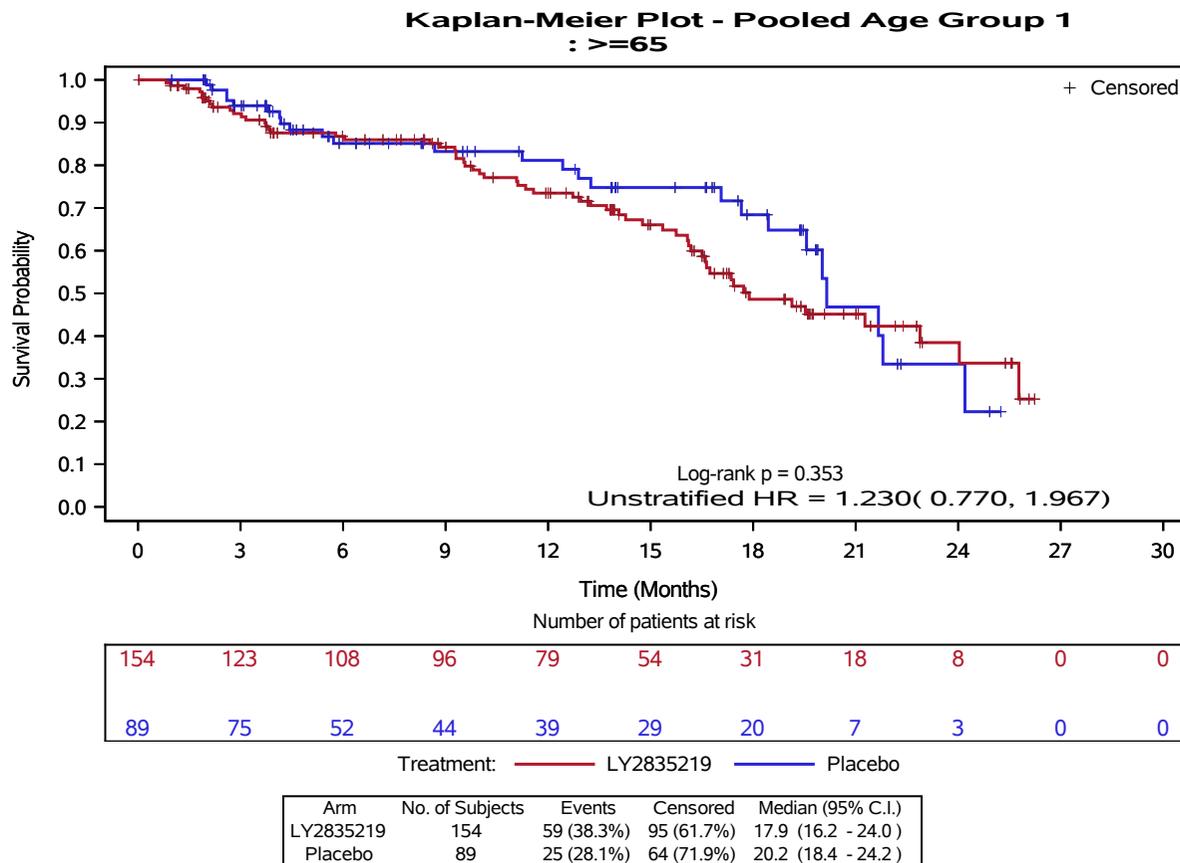
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

**Kaplan-Meier Plot - Number of Organs at Baseline : 1**



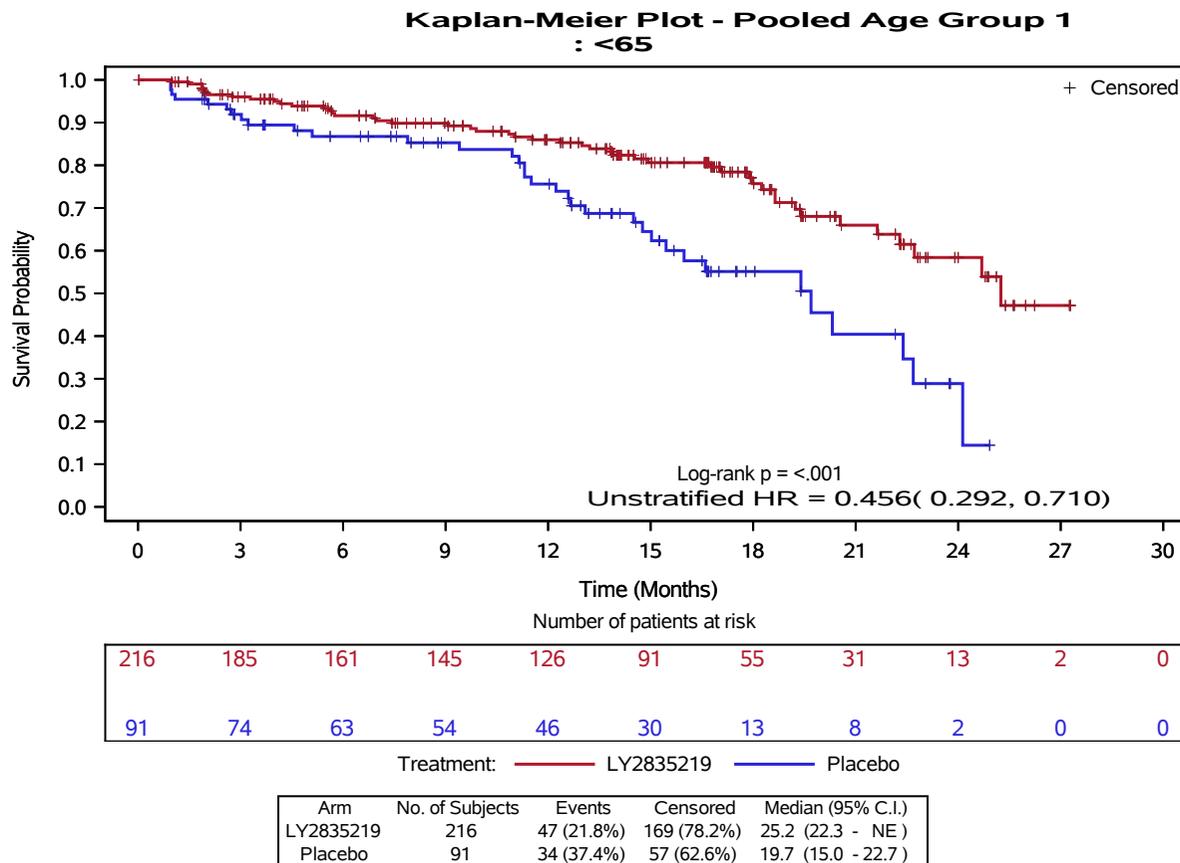
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



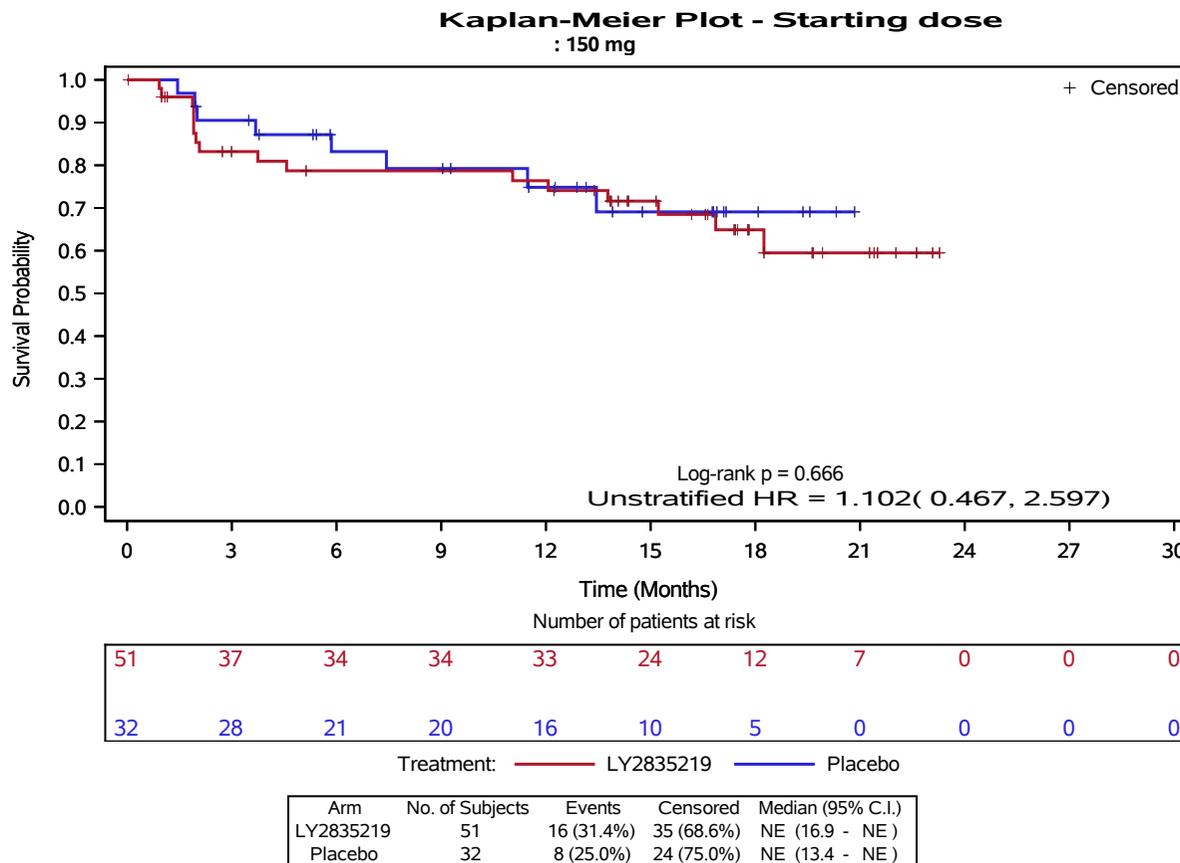
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



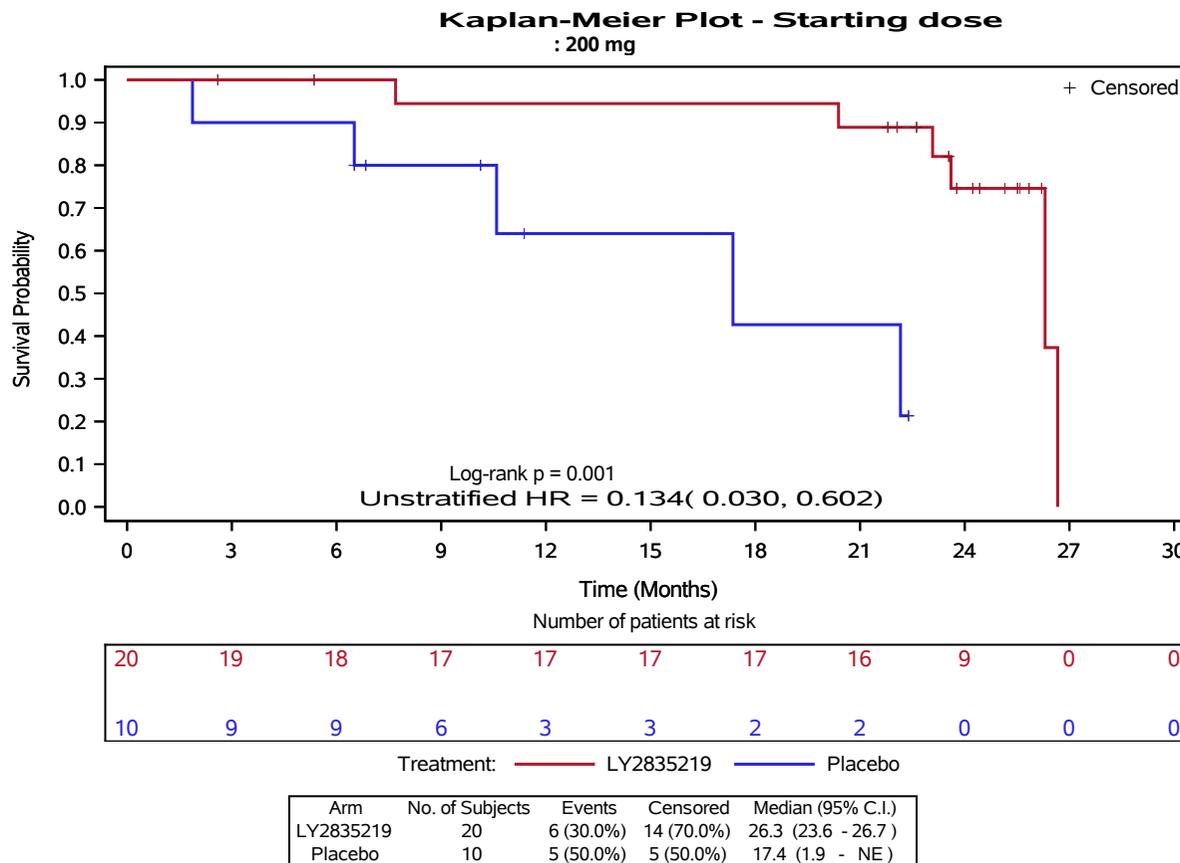
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



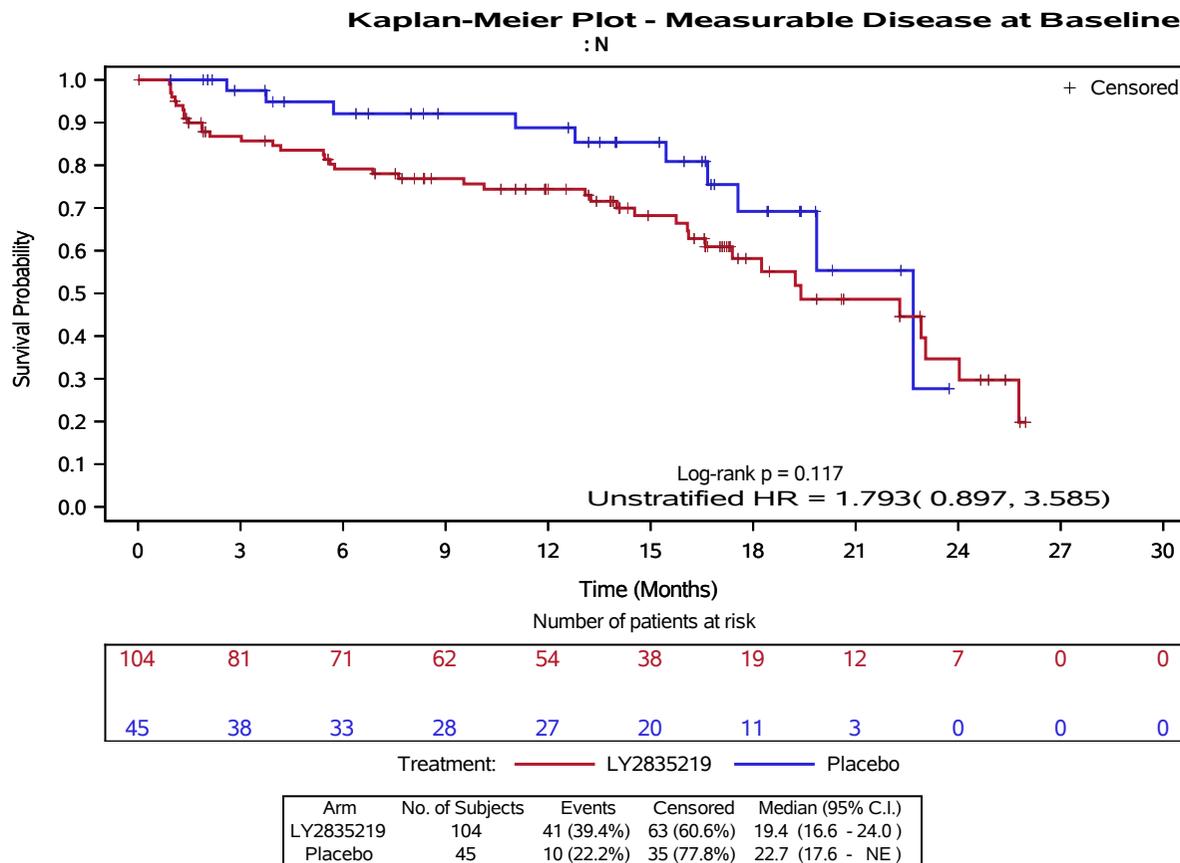
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Breast Symptoms  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



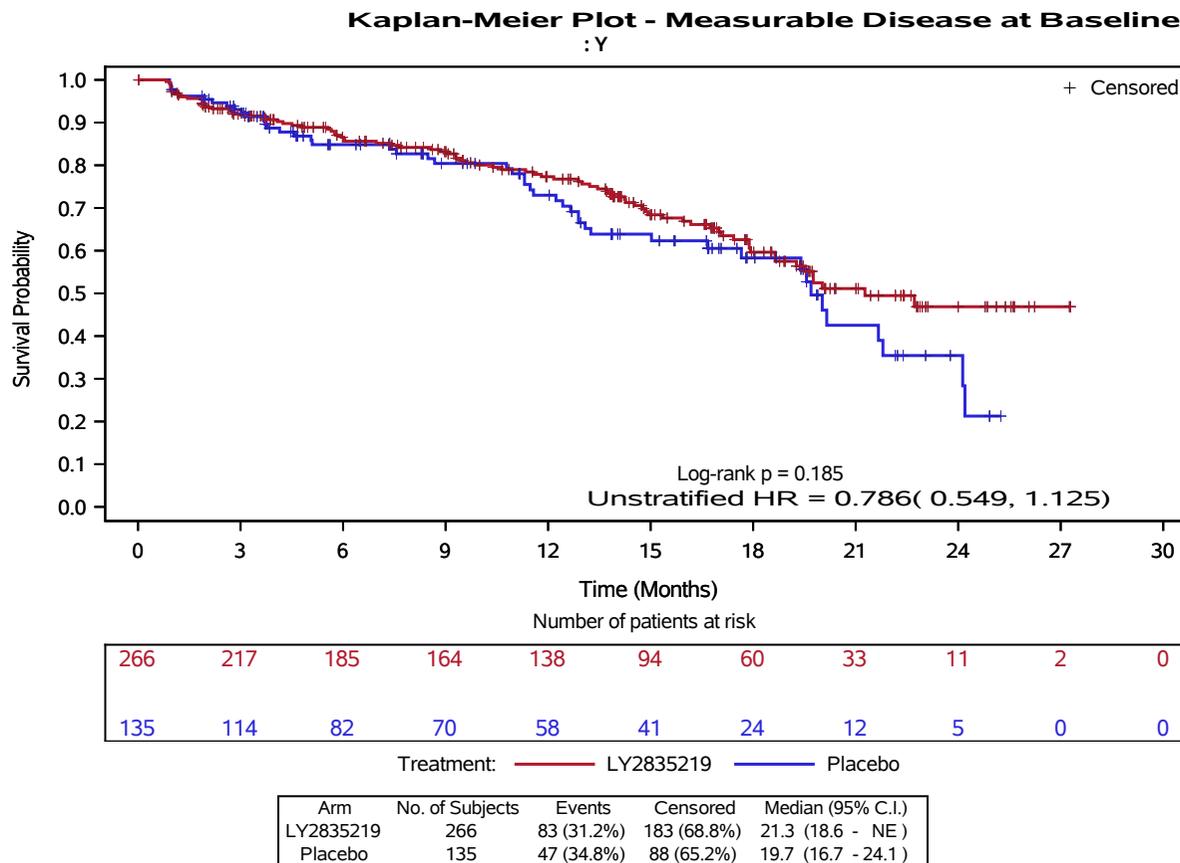
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrbs3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Future Perspective  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



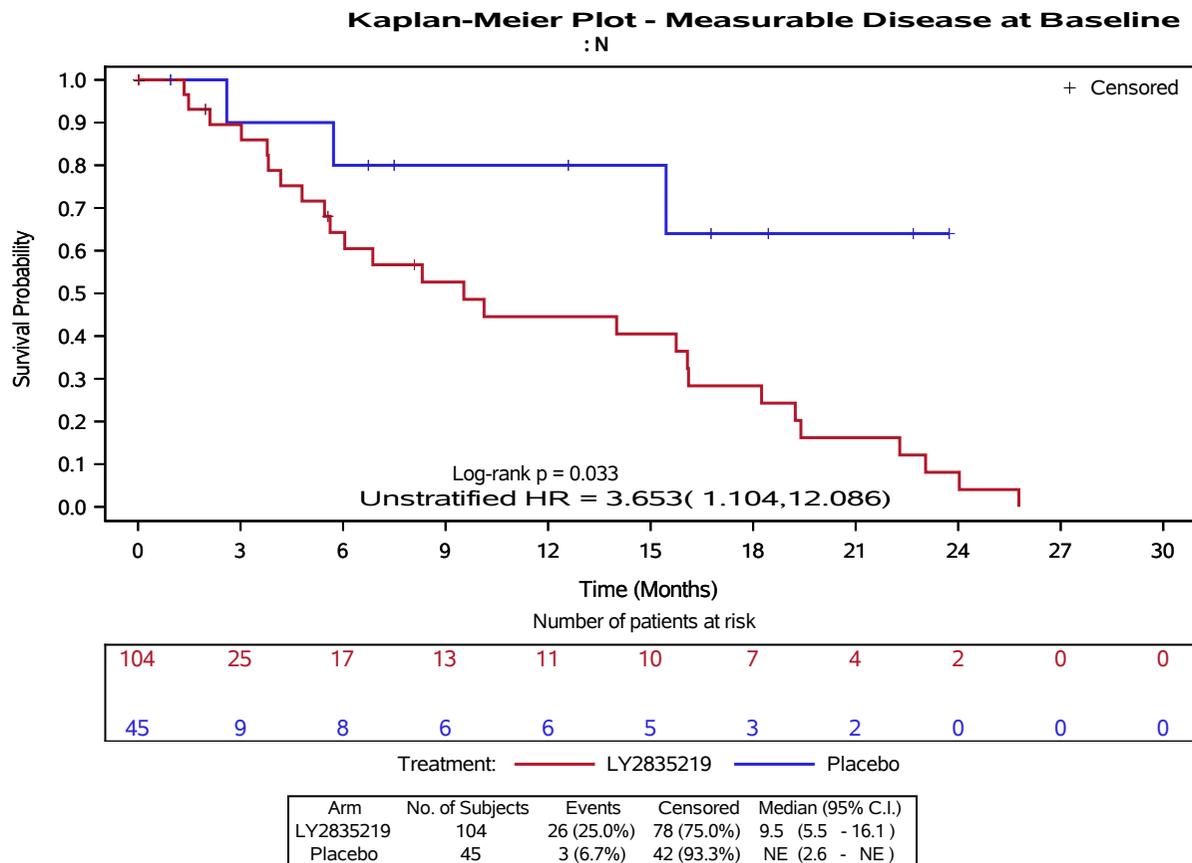
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrfu3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scales: Future Perspective  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



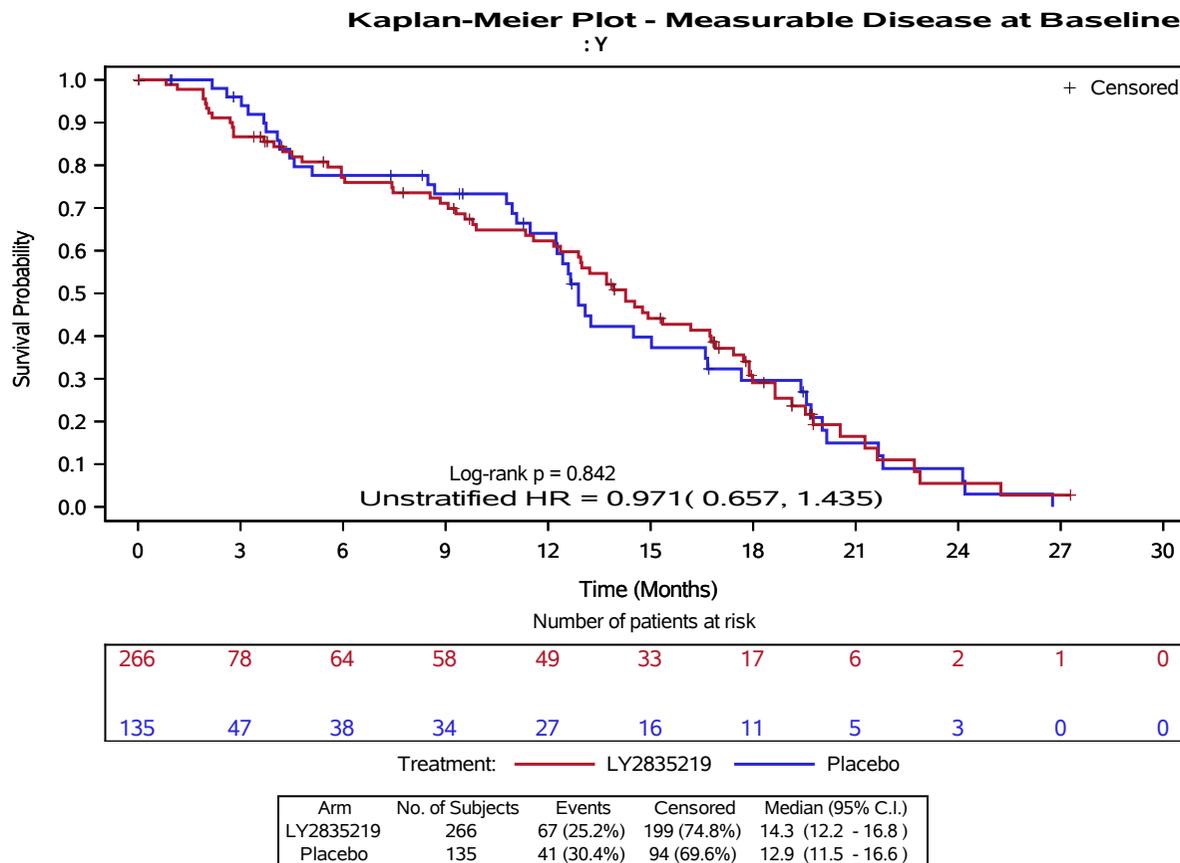
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrfu3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

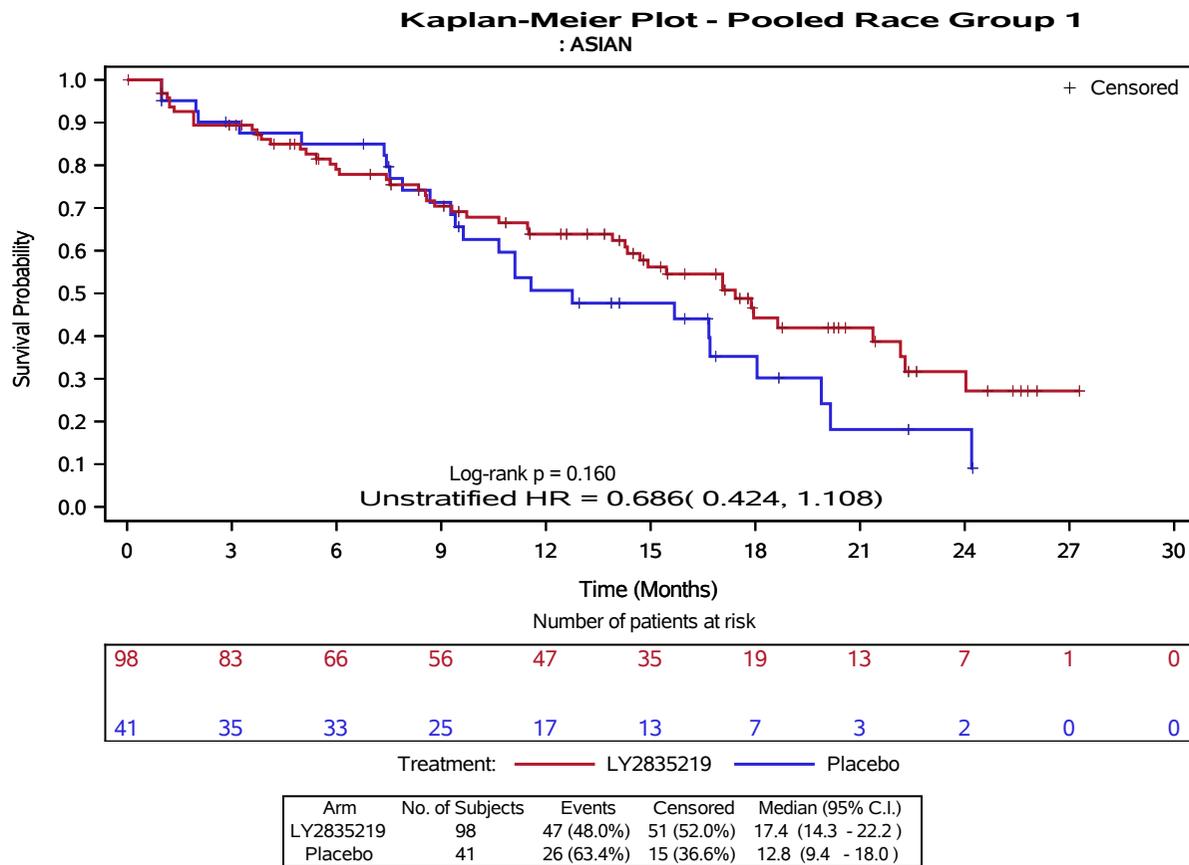
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Upset by Hair Loss  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwbrhl3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

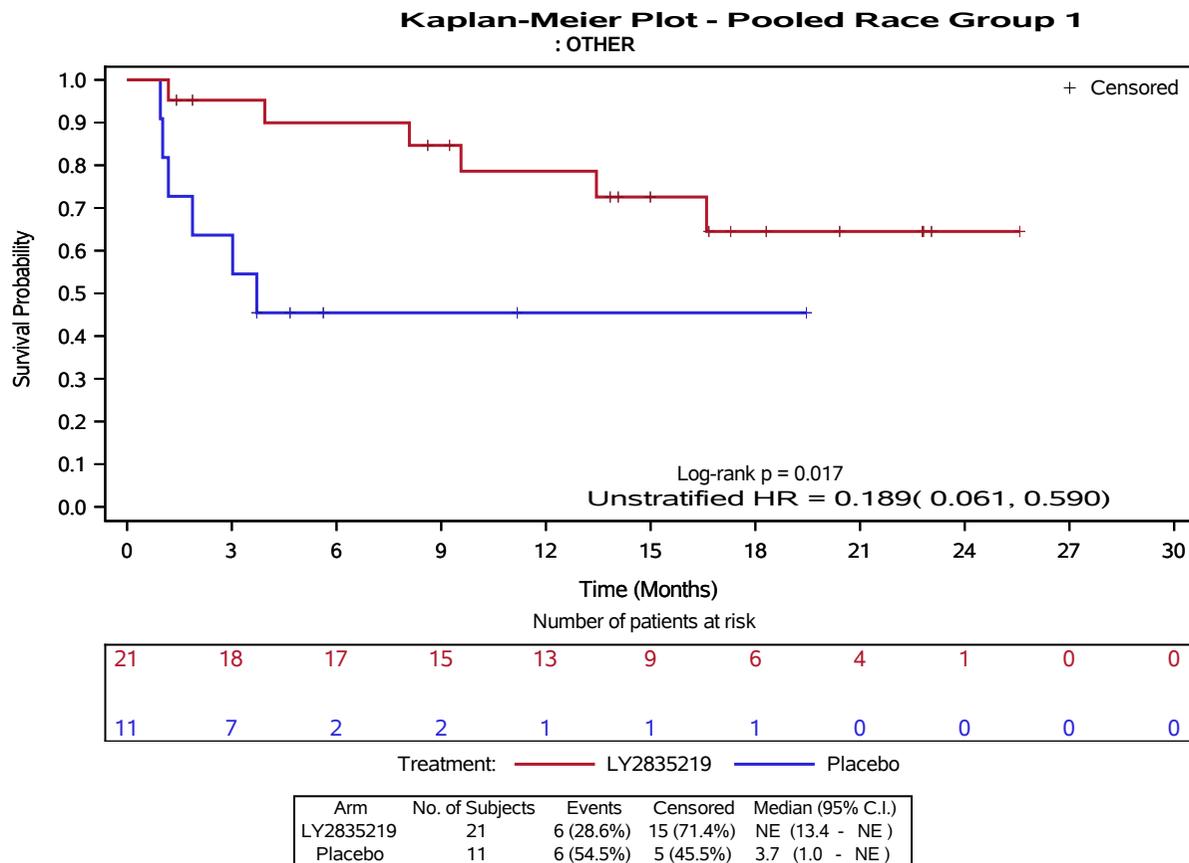
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Cognitive Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 81  
 08OCT2018:03:23:17  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwcogn3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

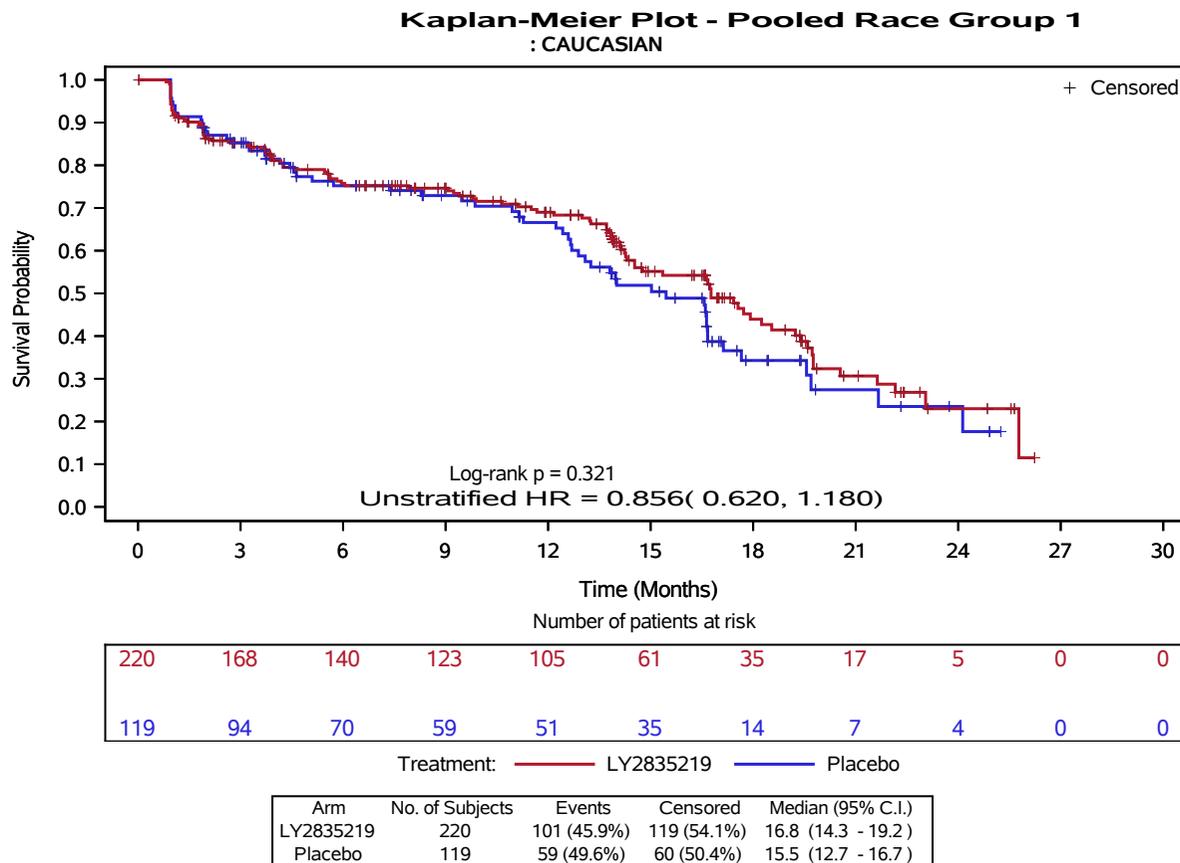
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Cognitive Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwcogn3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

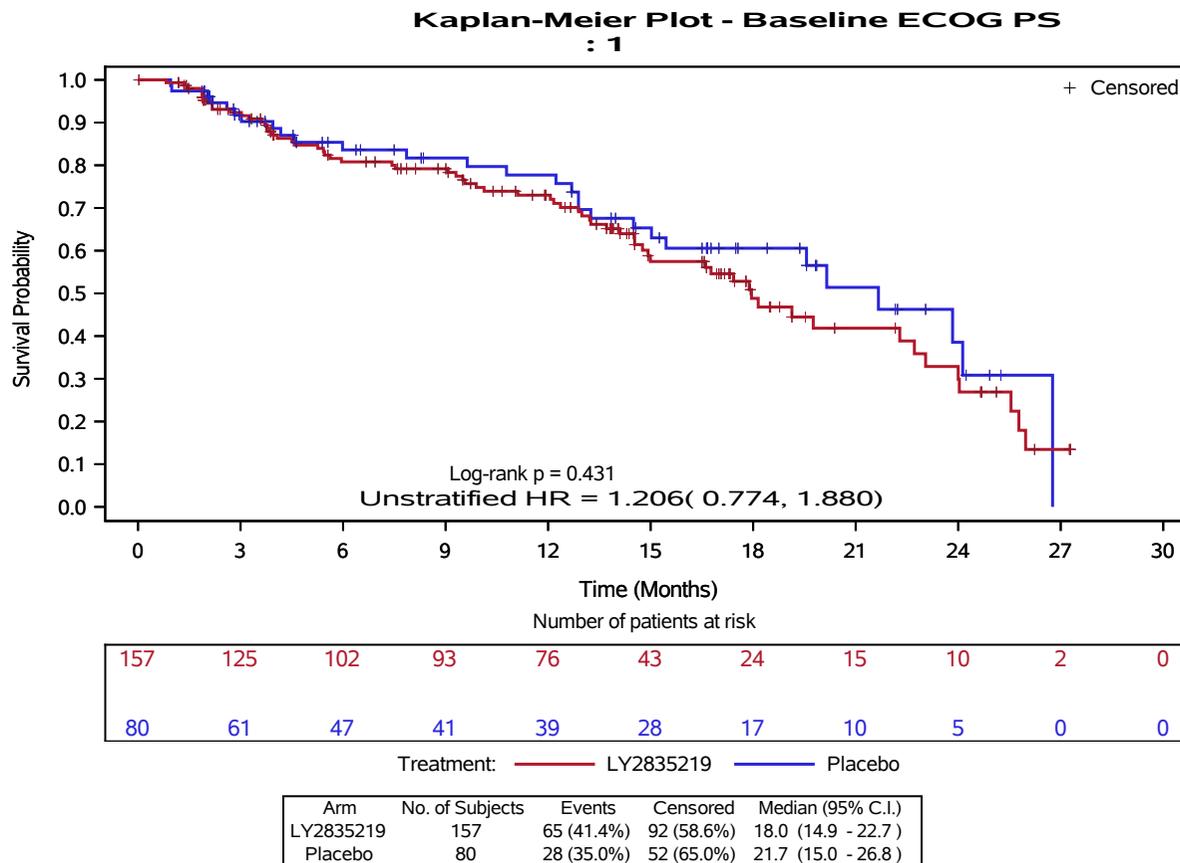
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Cognitive Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 83  
 08OCT2018:03:23:18  
 PDPM



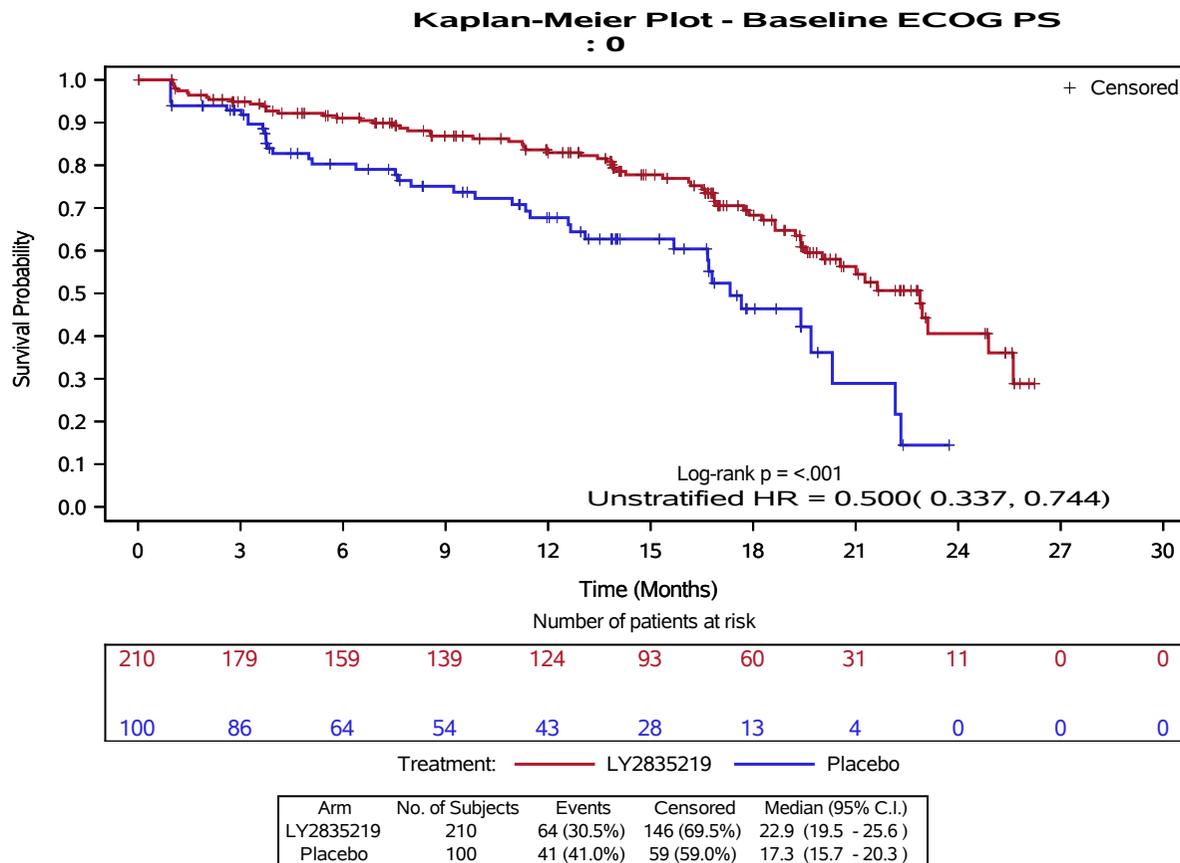
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwcogn3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Constipation  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



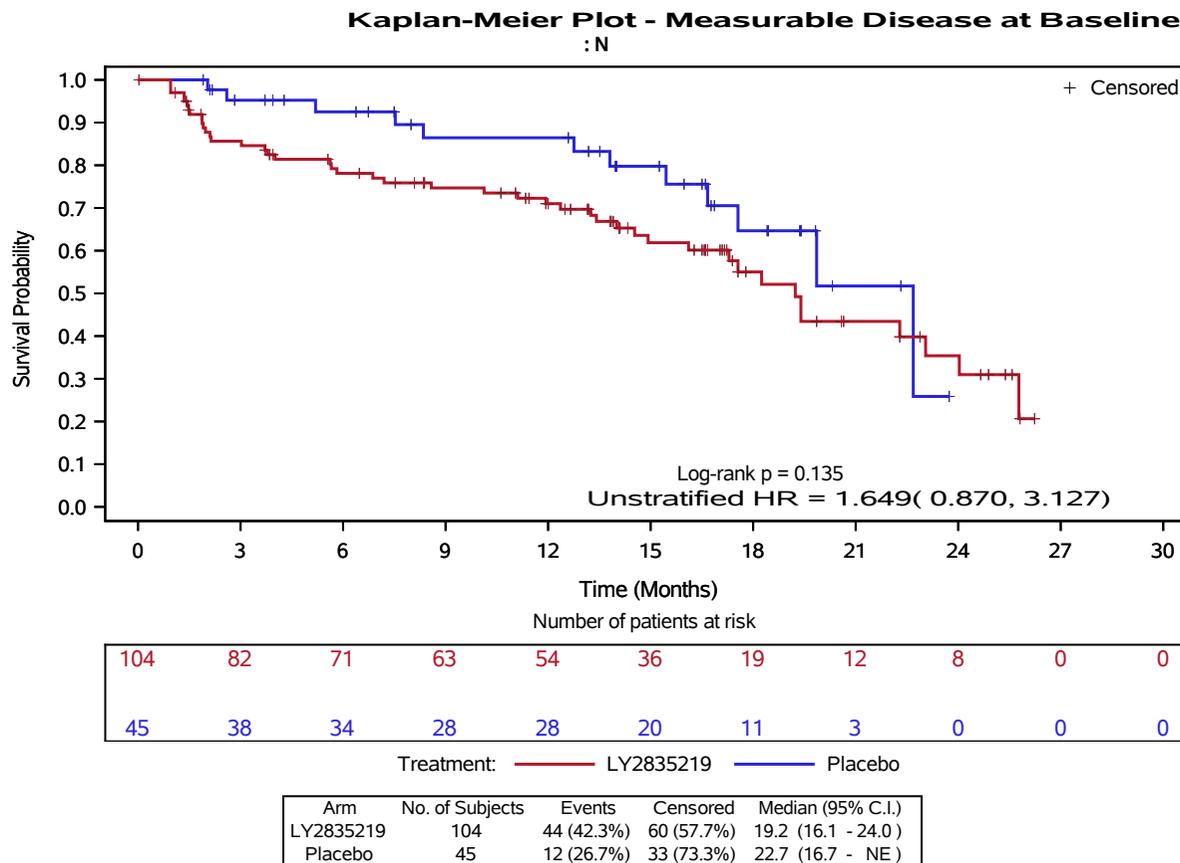
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwcons3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Constipation  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



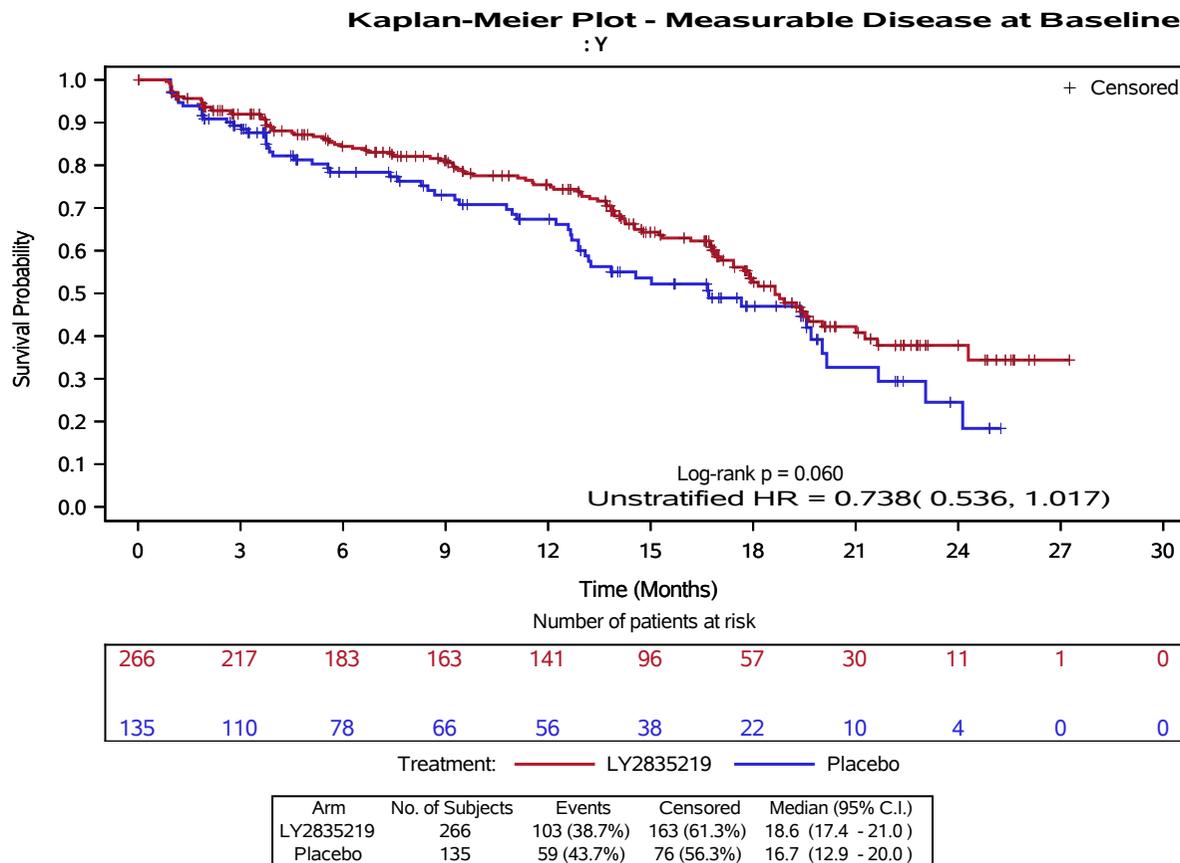
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwcons3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Emotional Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



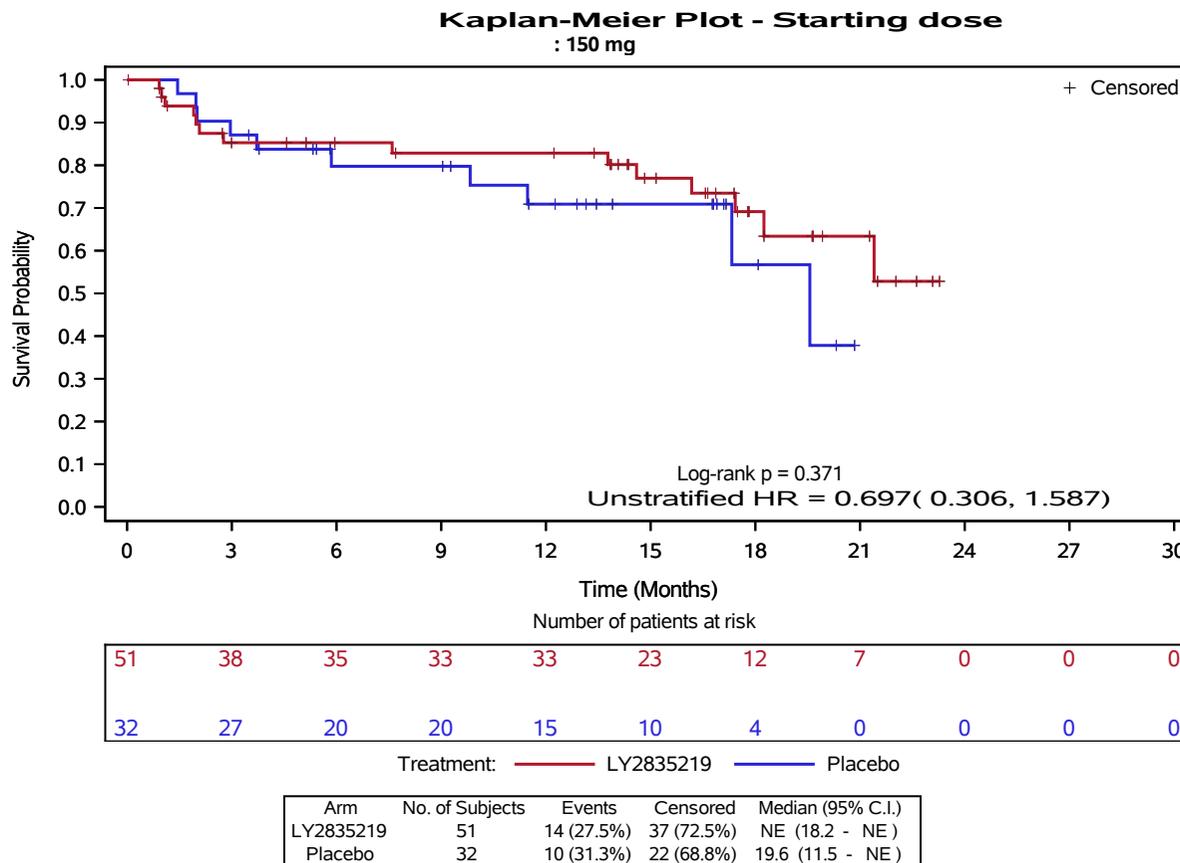
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwemo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Emotional Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



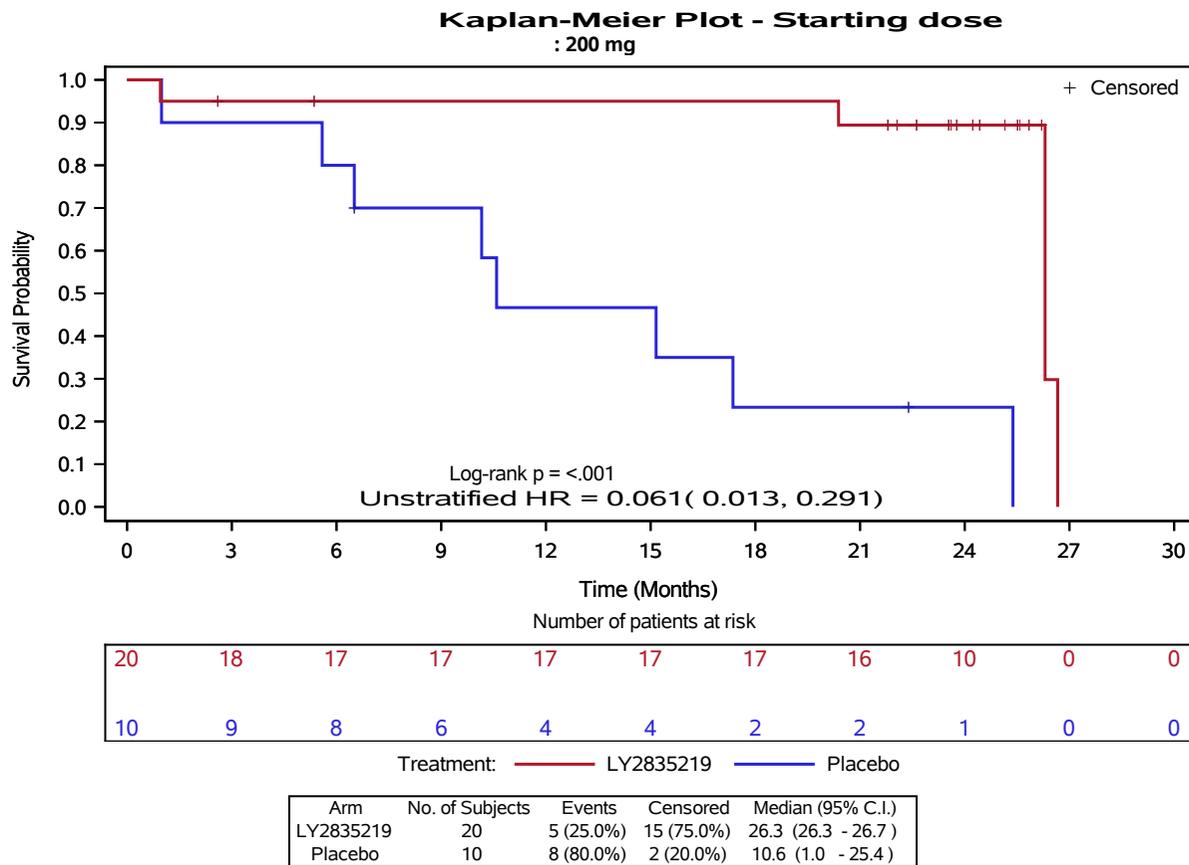
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwemo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Emotional Functioning  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



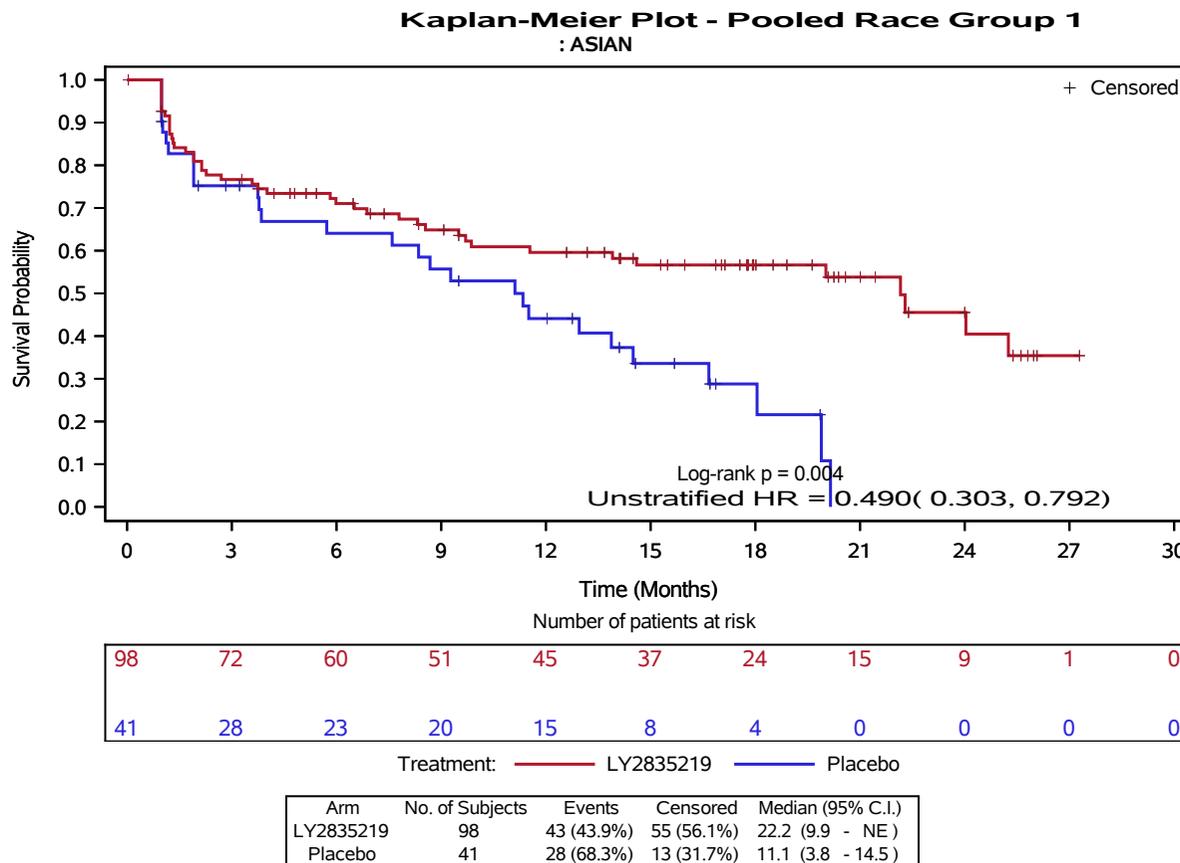
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwemo3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Emotional Functioning  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



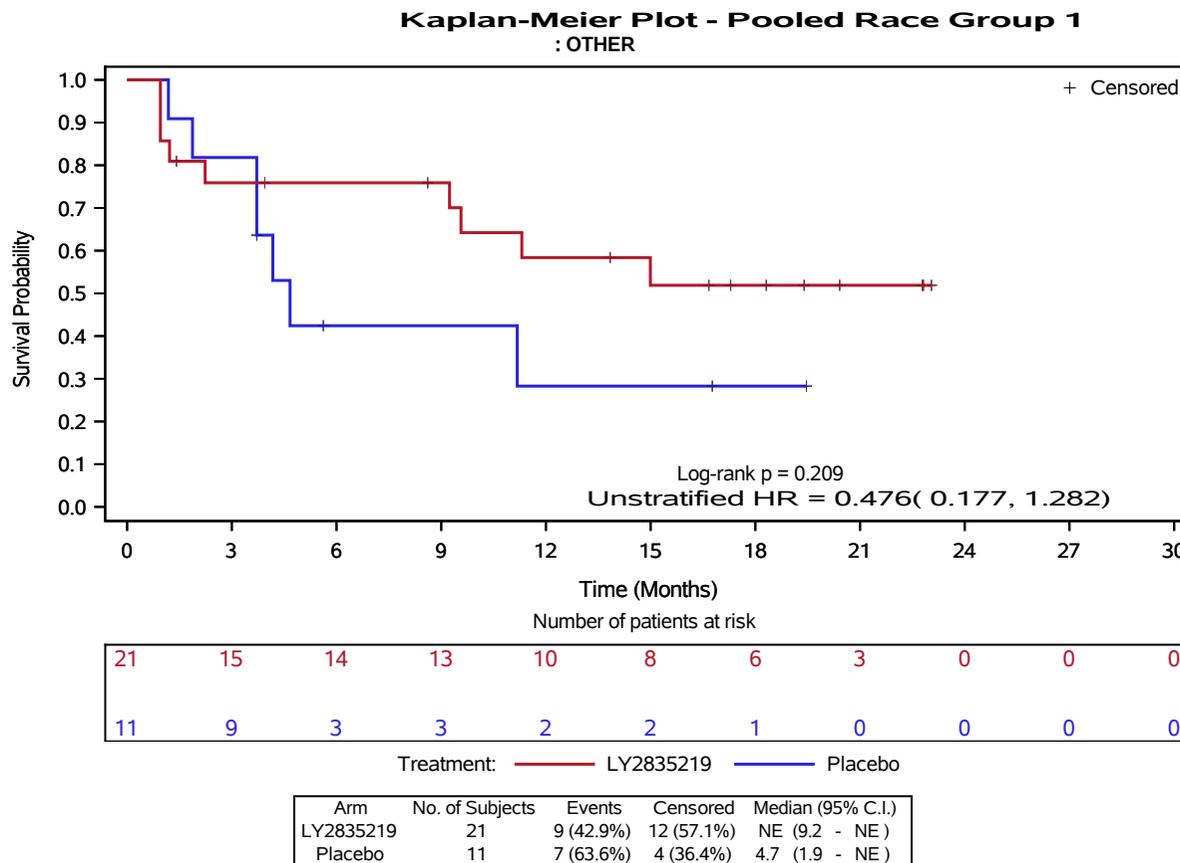
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwemo3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



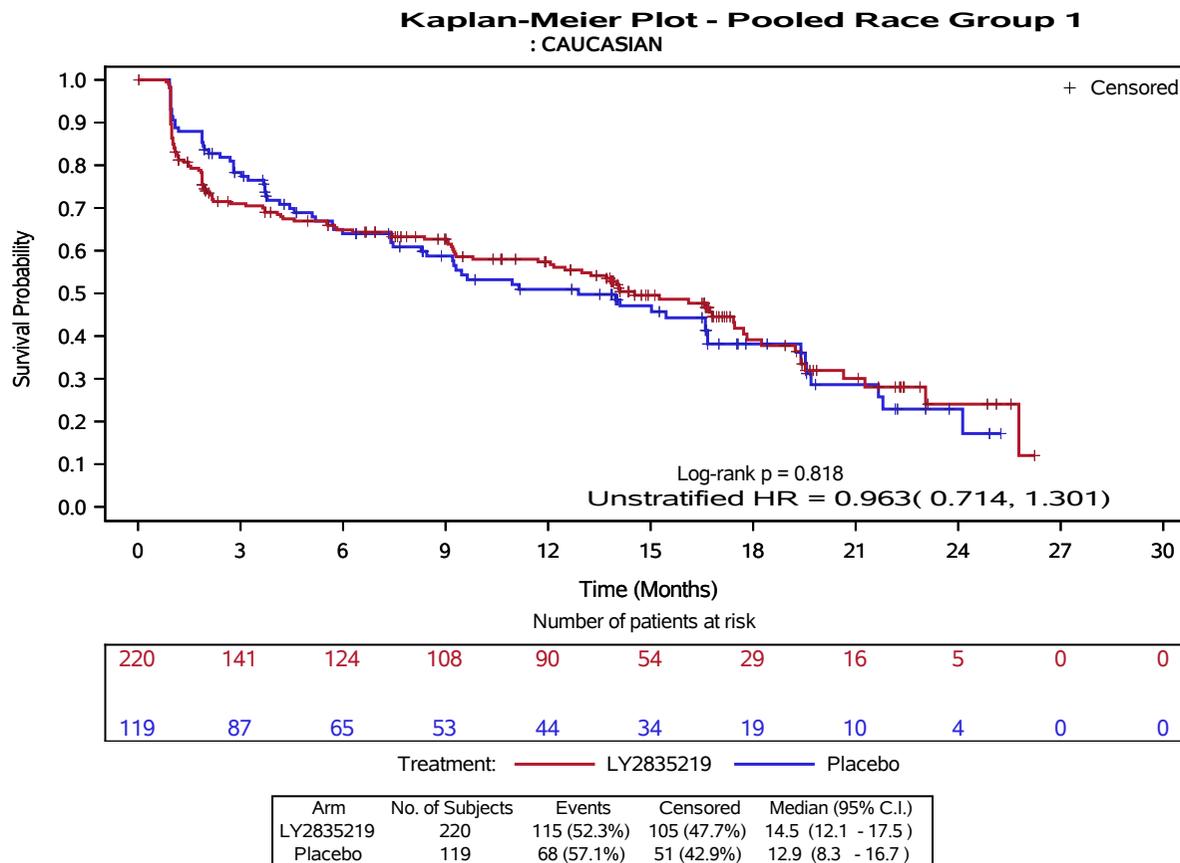
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



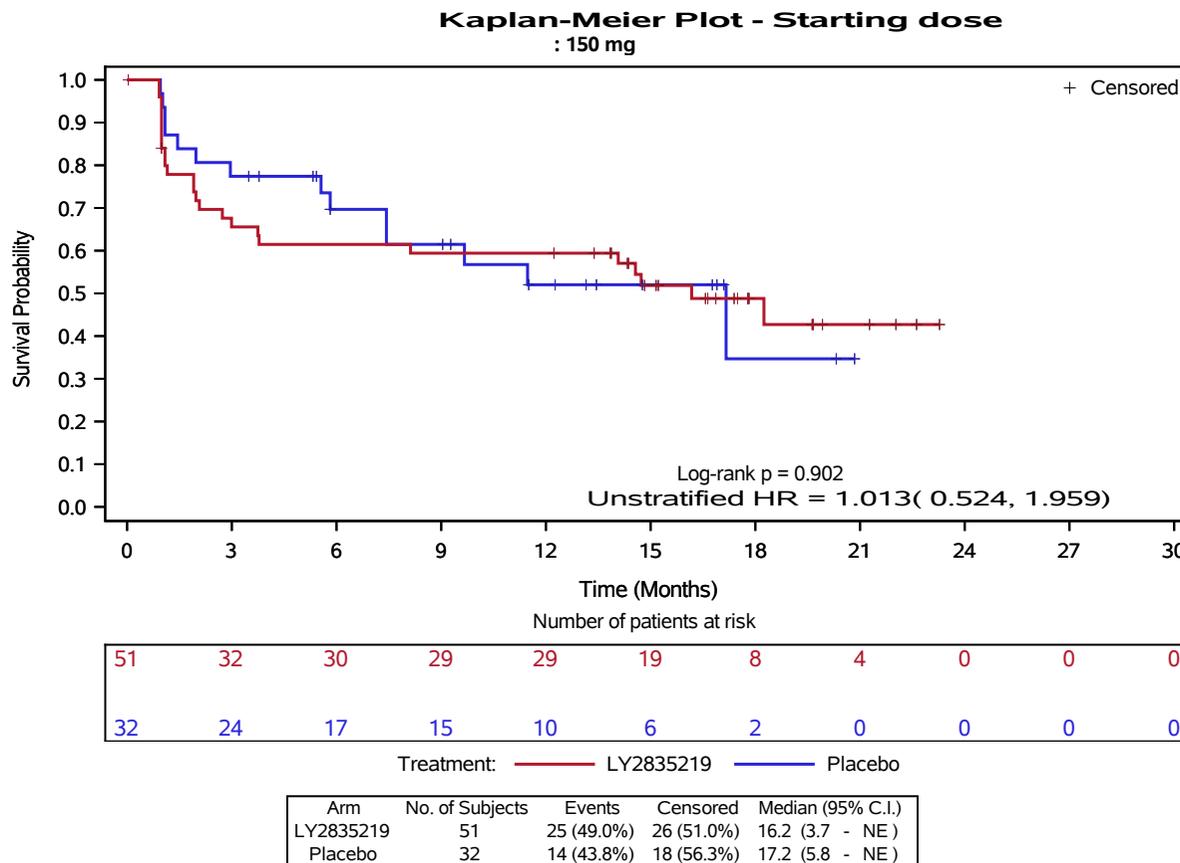
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



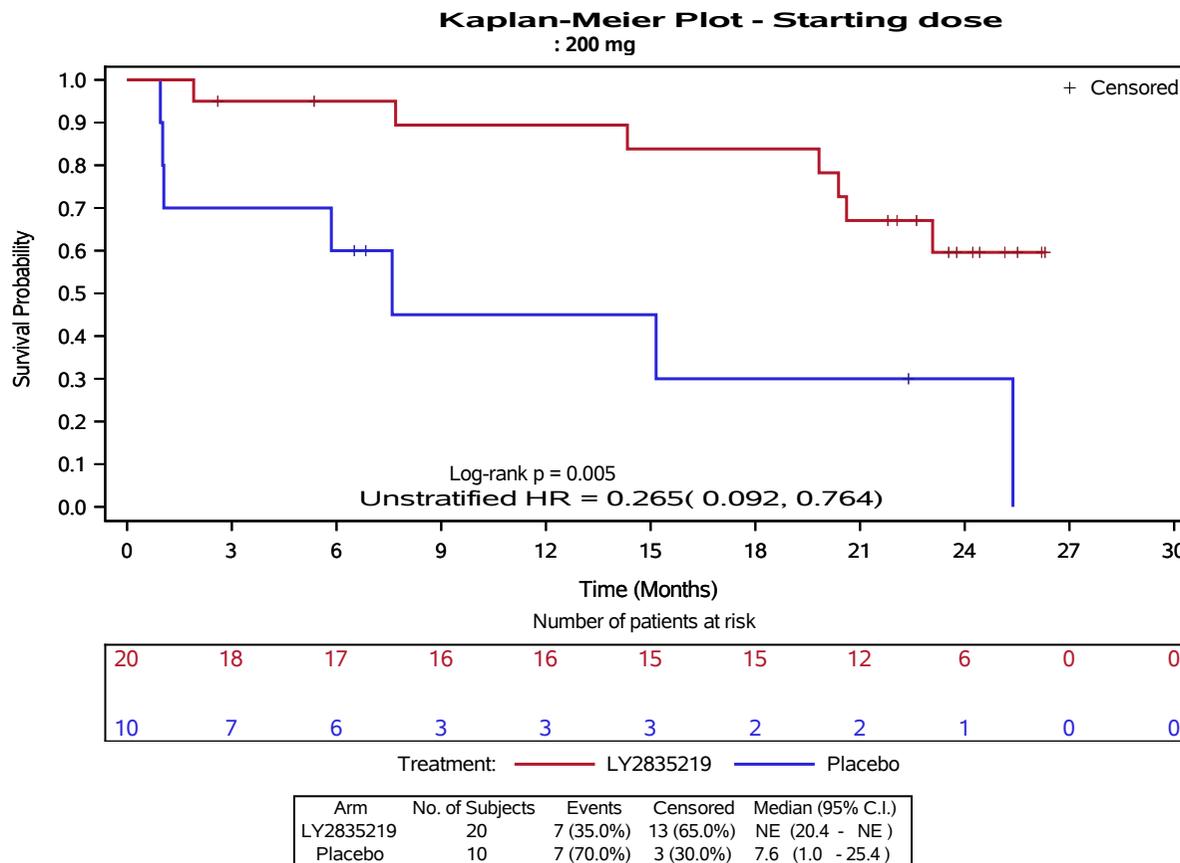
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



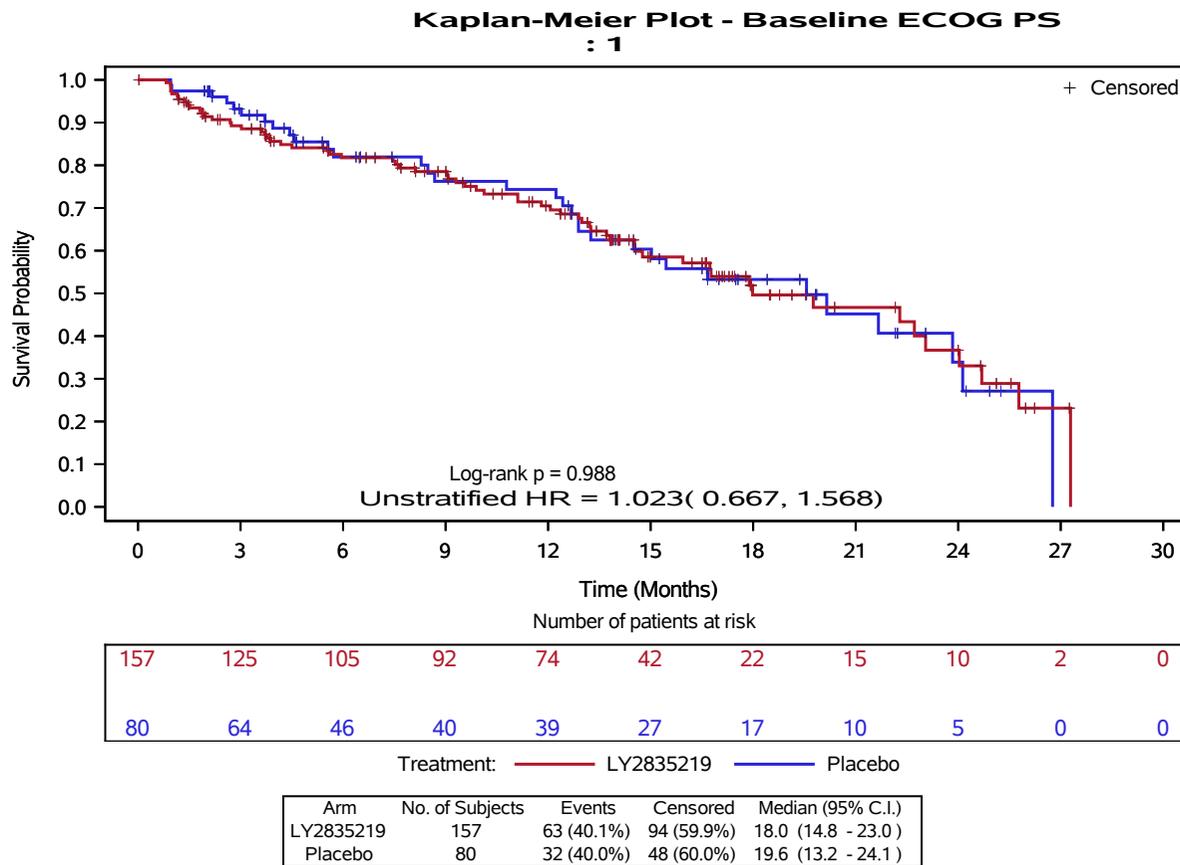
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Fatigue  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



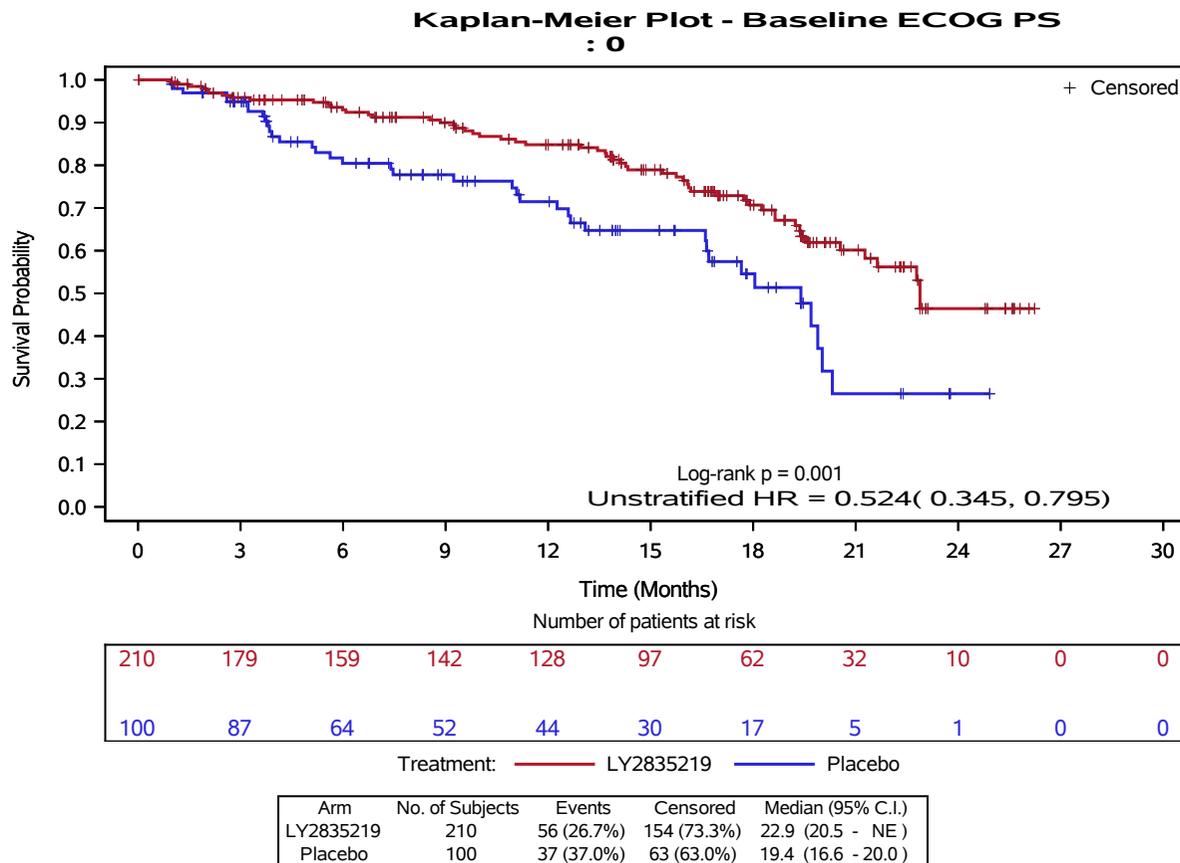
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfati3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



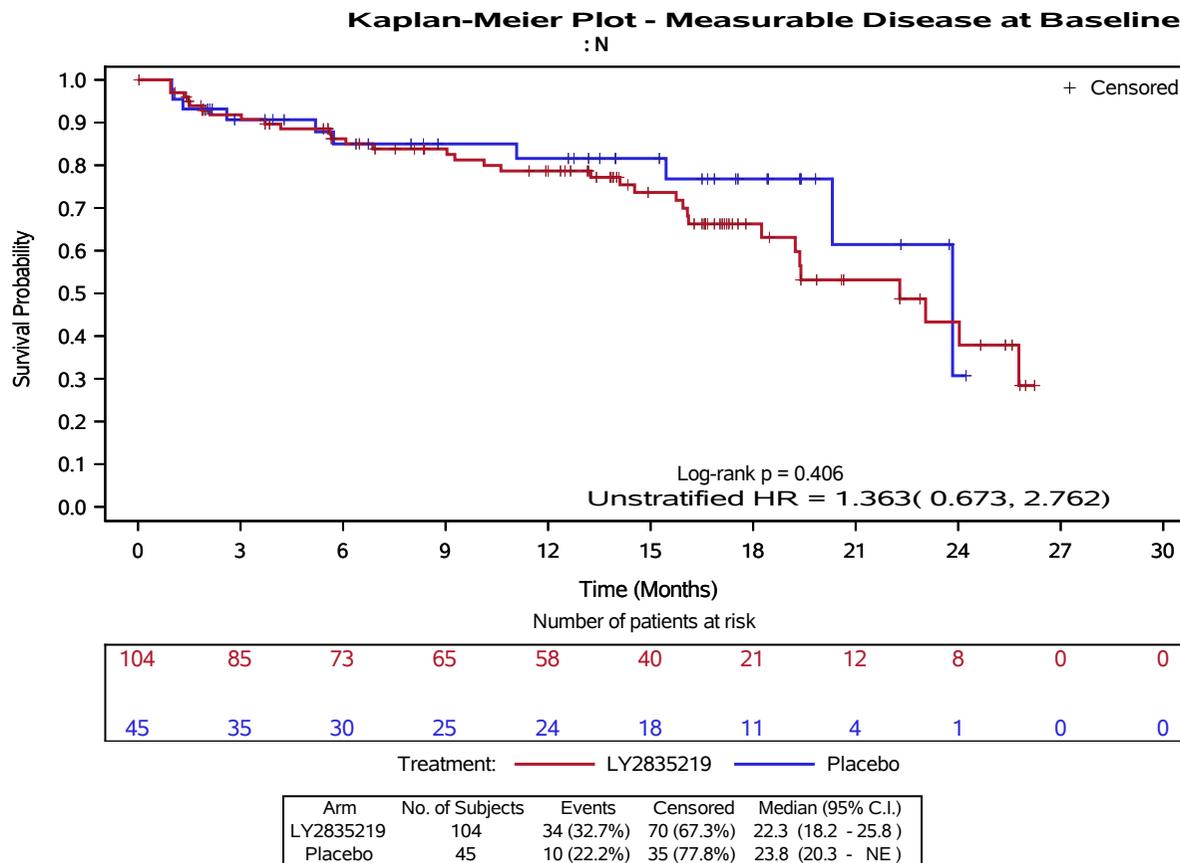
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



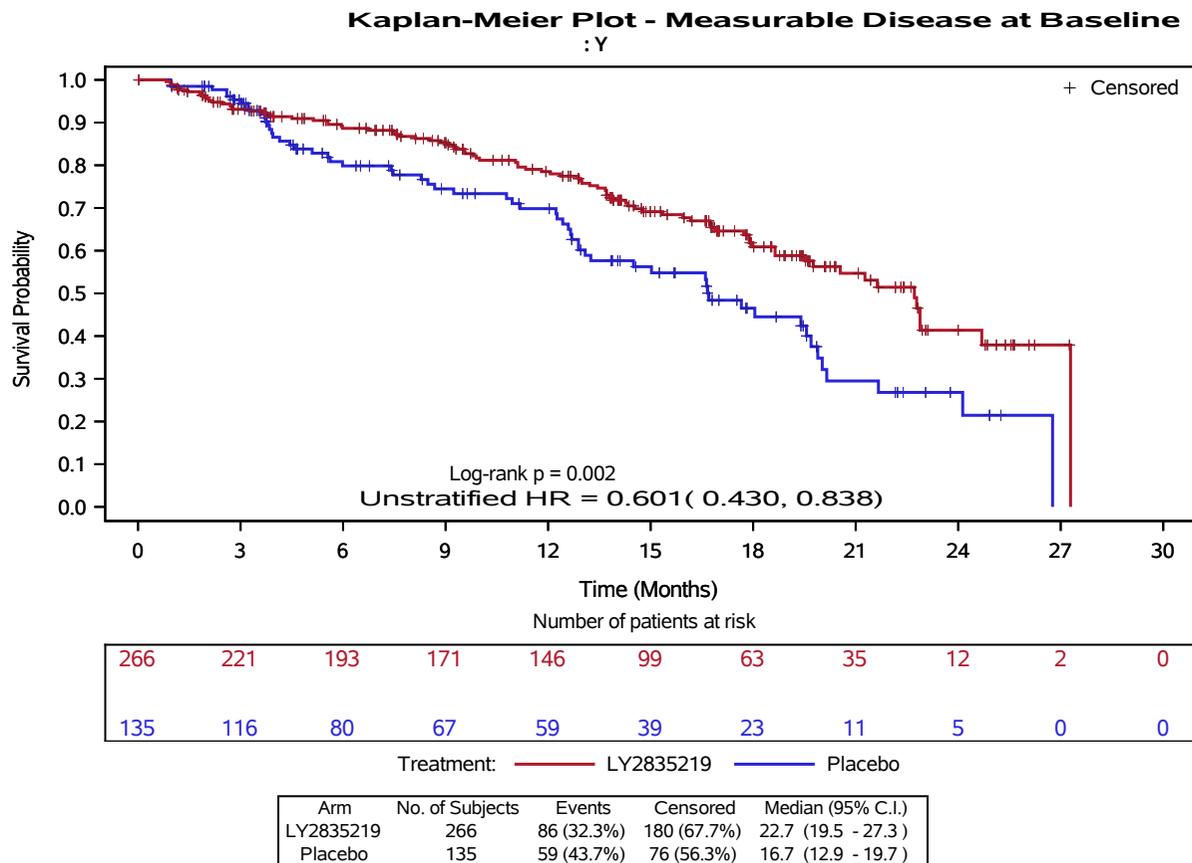
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



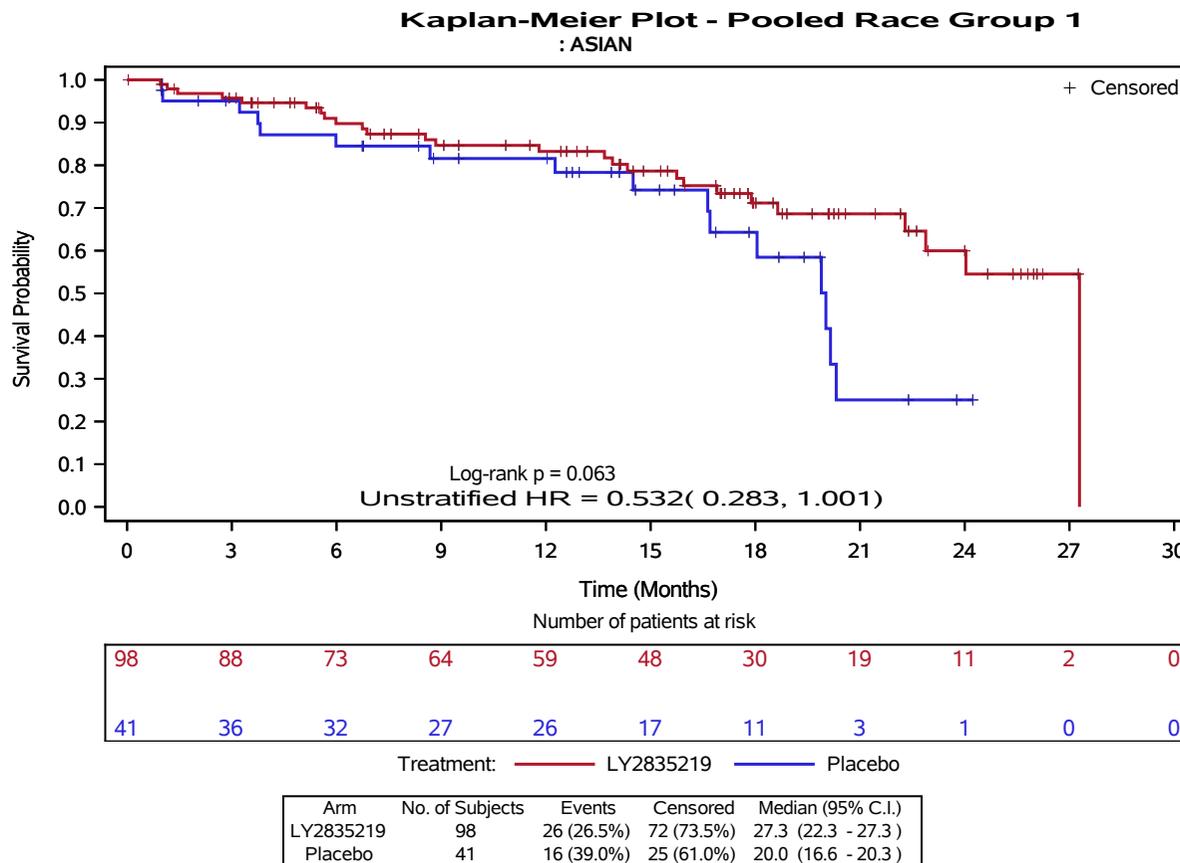
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



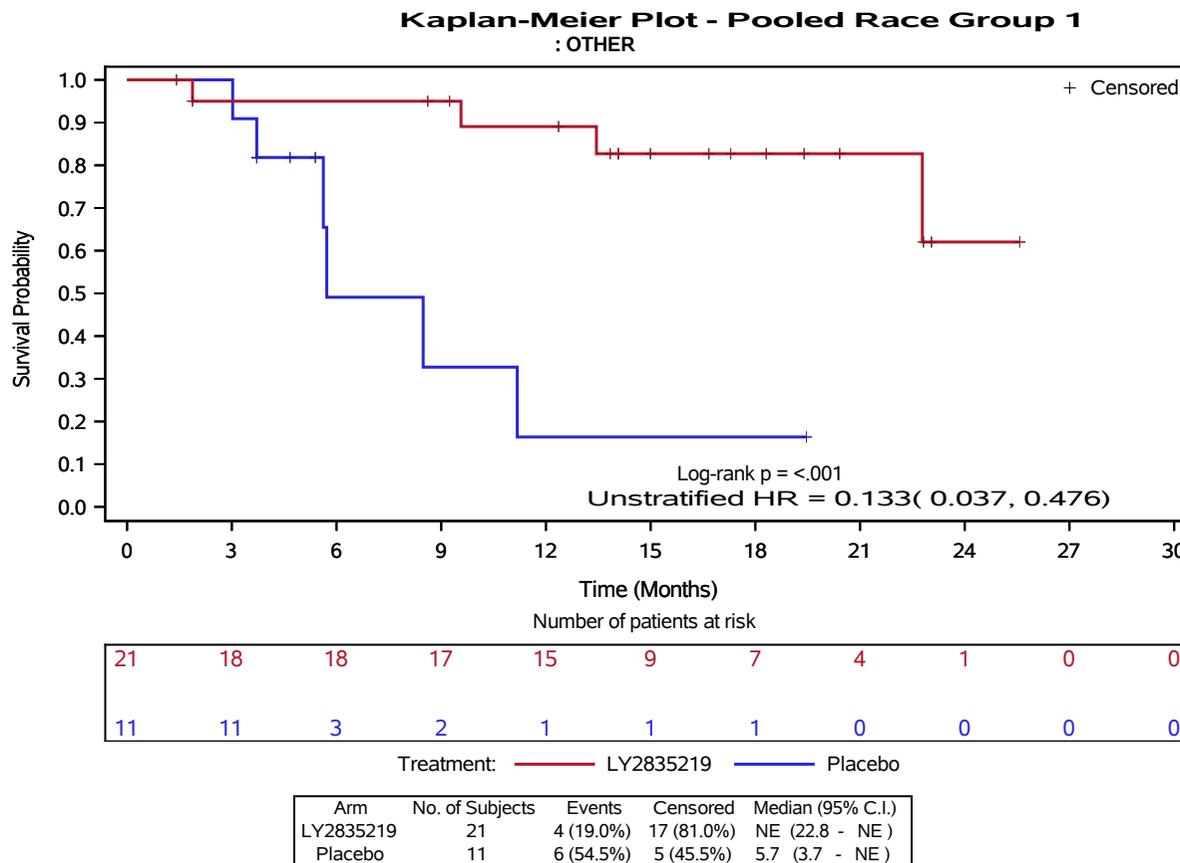
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

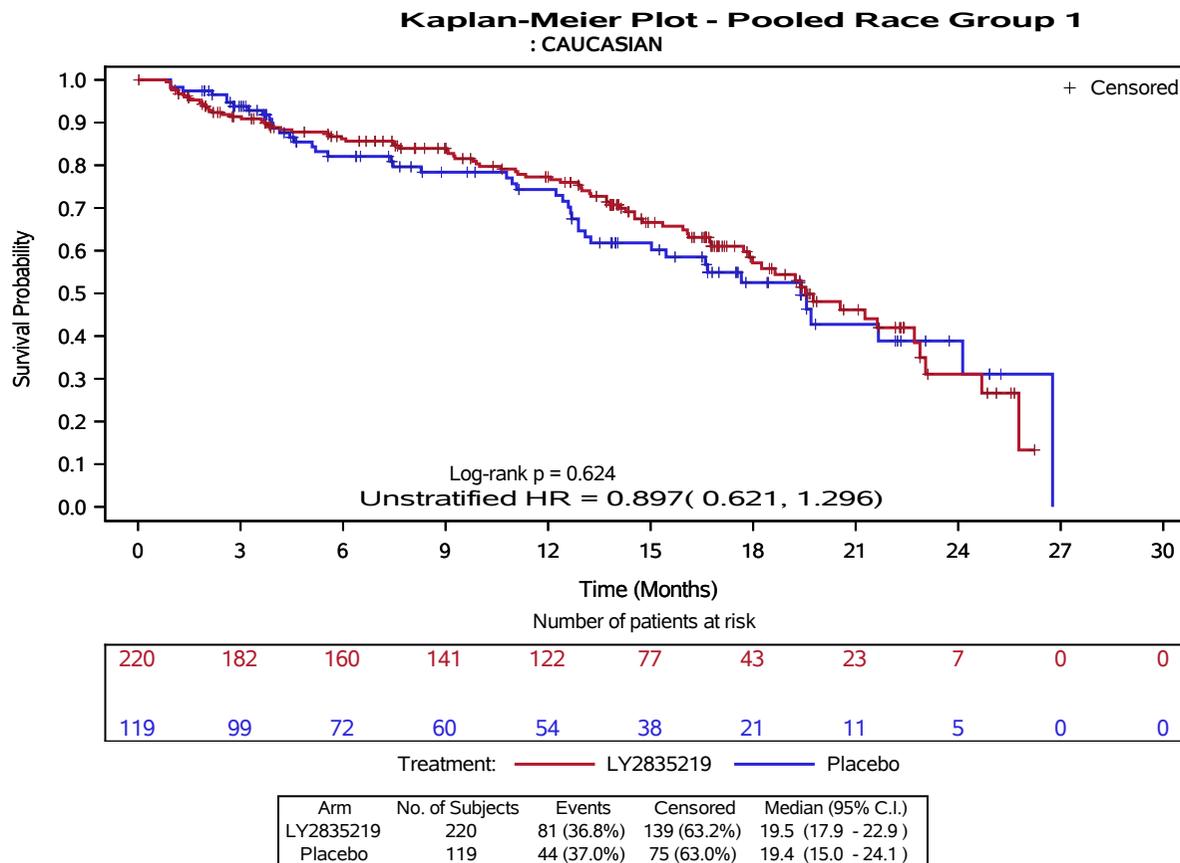
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

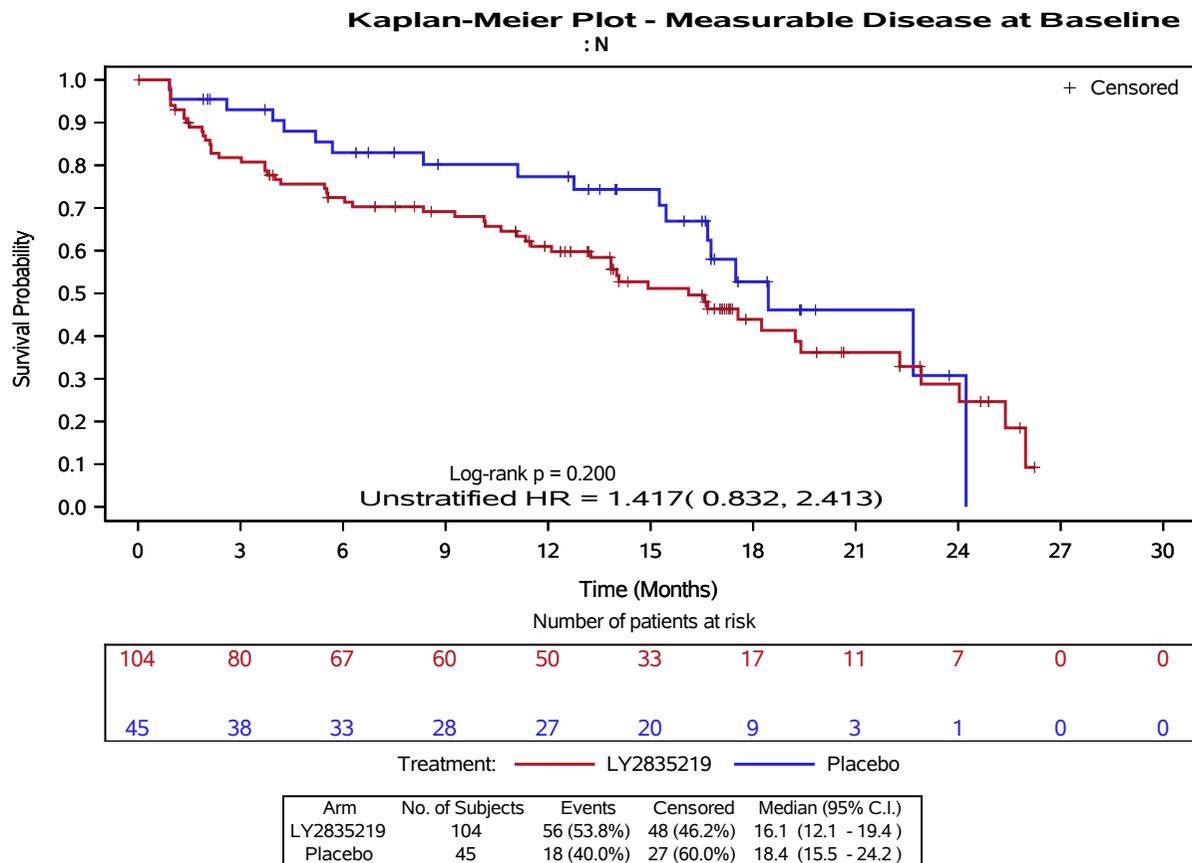
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Financial Difficulties  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 107  
 05OCT2018:08:08:18  
 PDPM



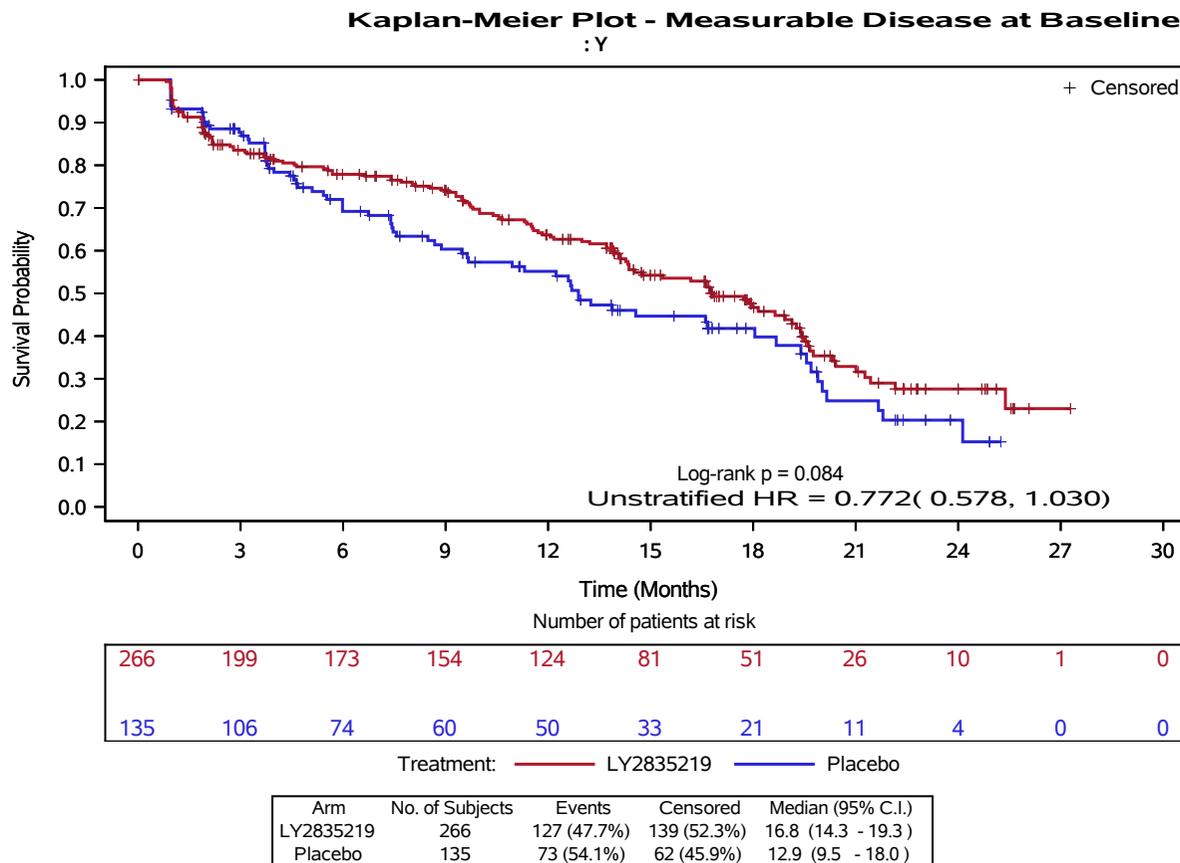
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwfind3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Global Health Status / QoL  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



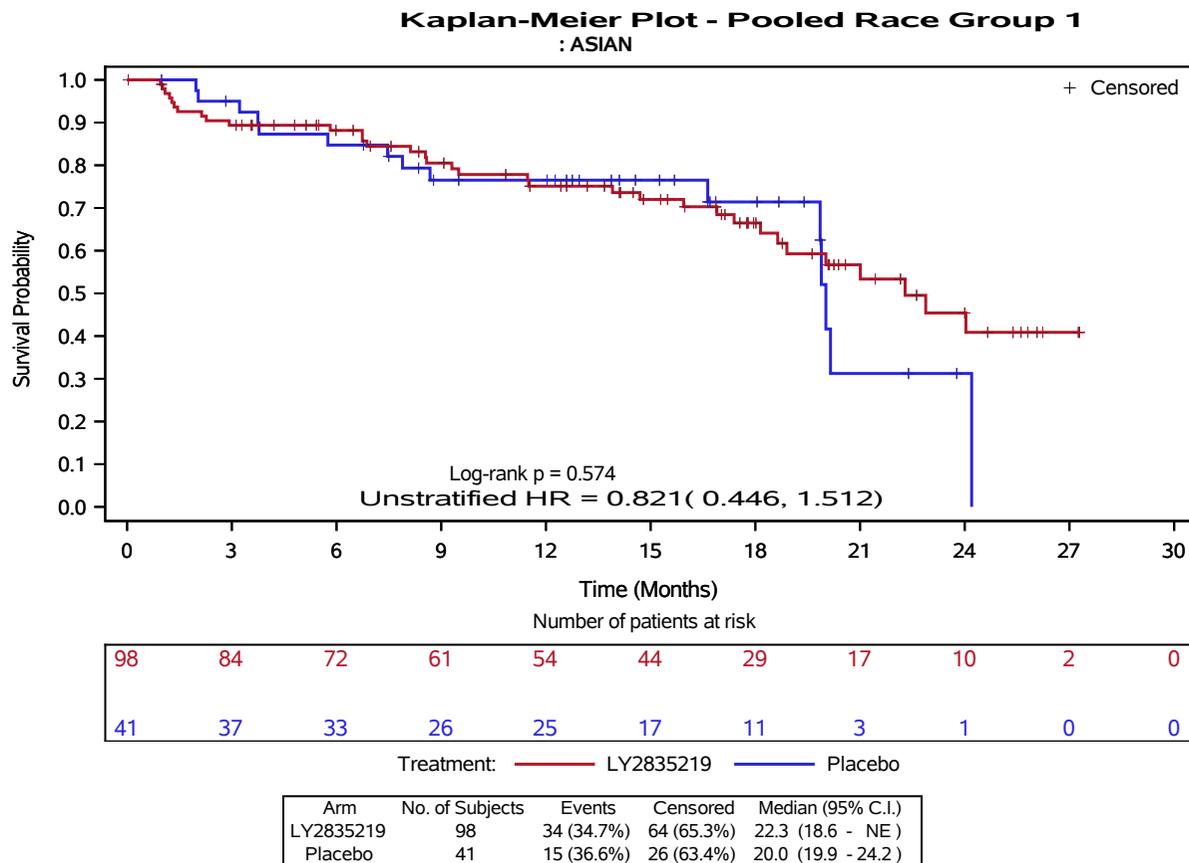
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwghs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Global Health Status / QoL  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwghs3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

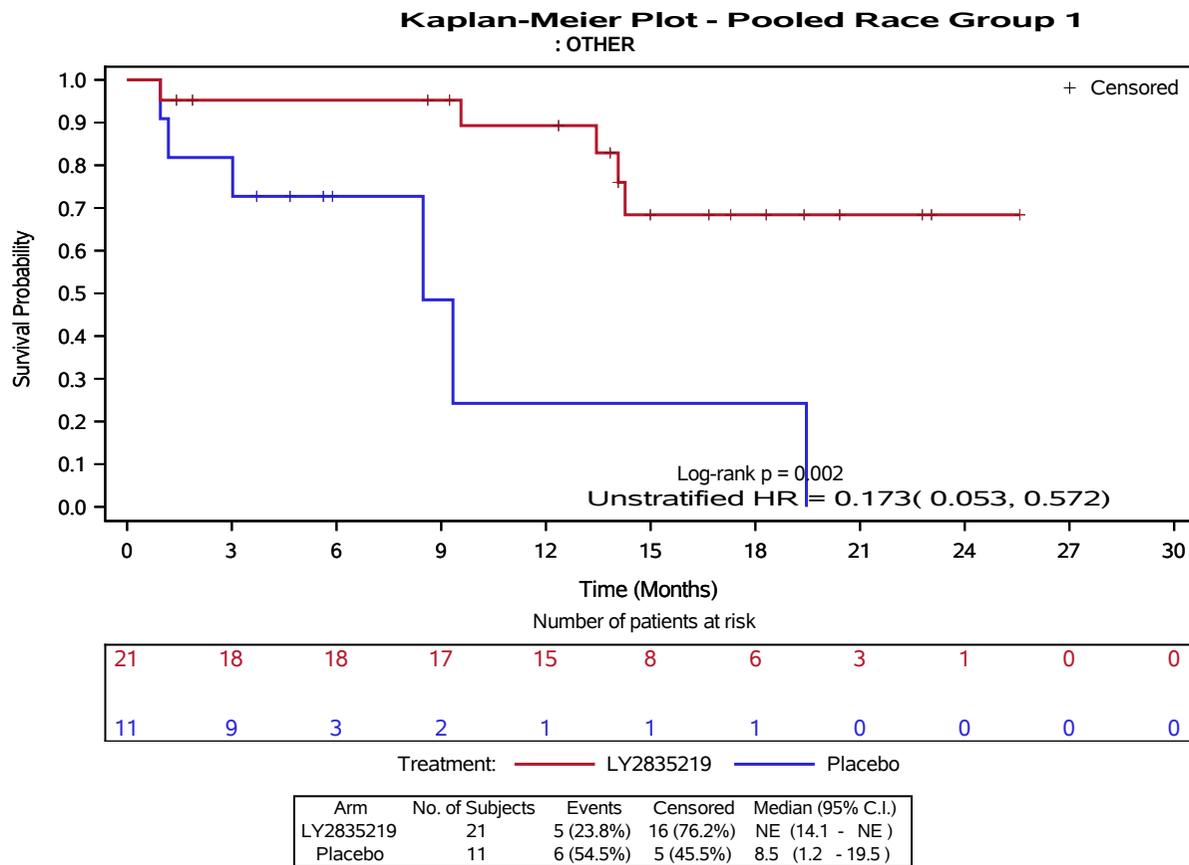
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Insomnia  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwins03\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

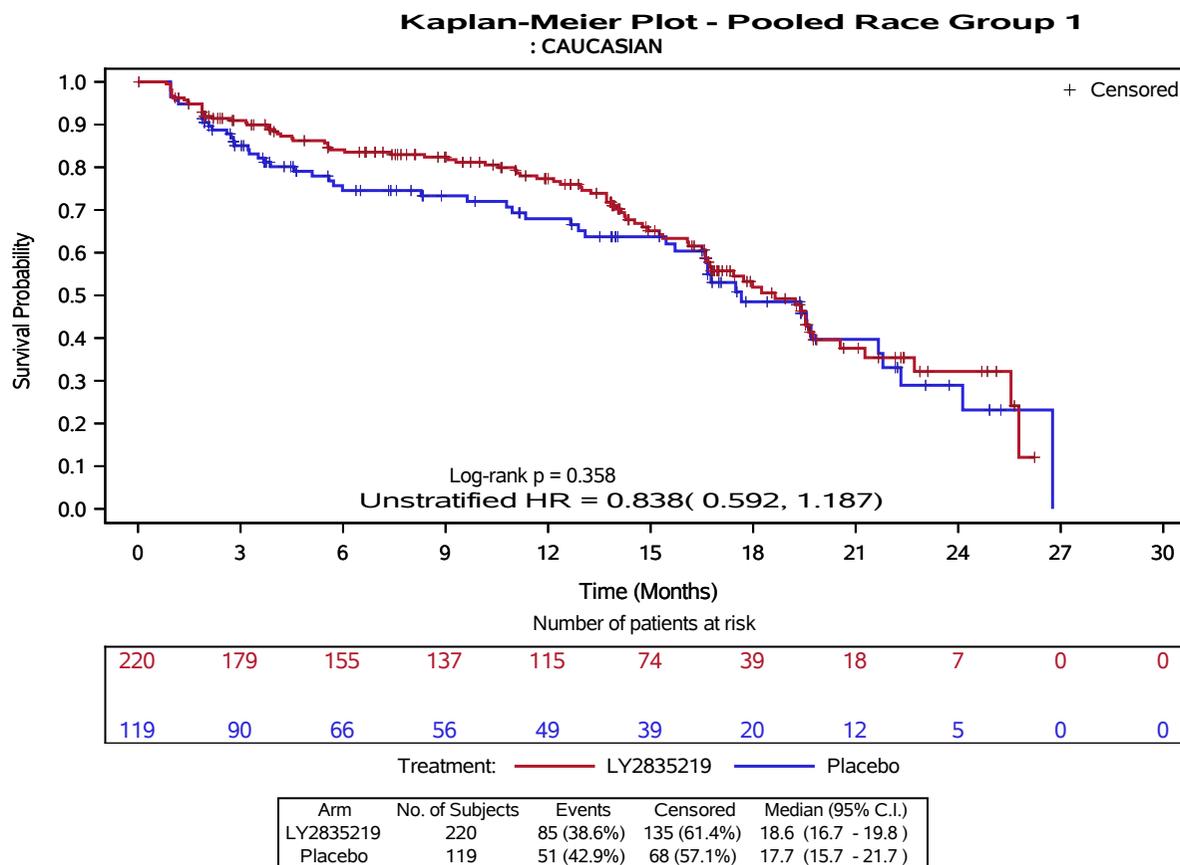
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Insomnia  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 114  
 05OCT2018:08:08:01  
 PDPM



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwins03\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

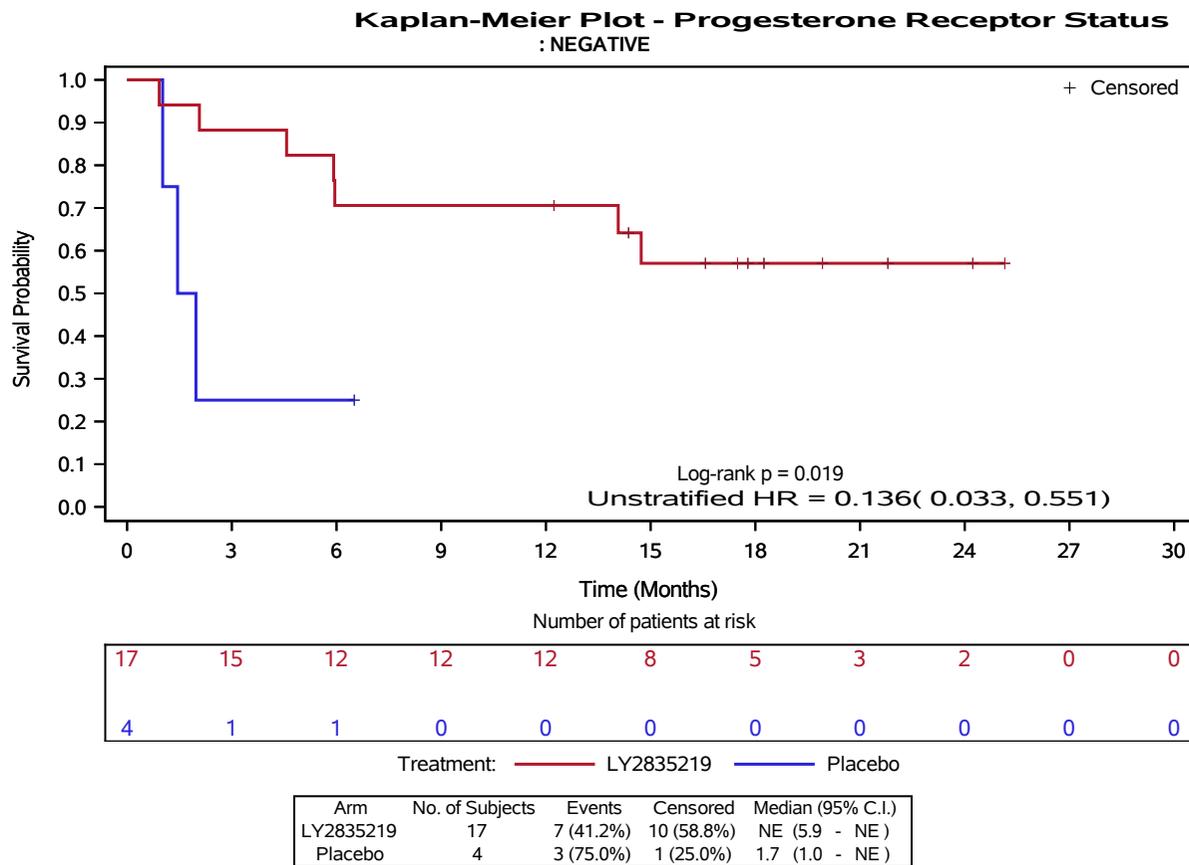
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Insomnia  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwins03\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

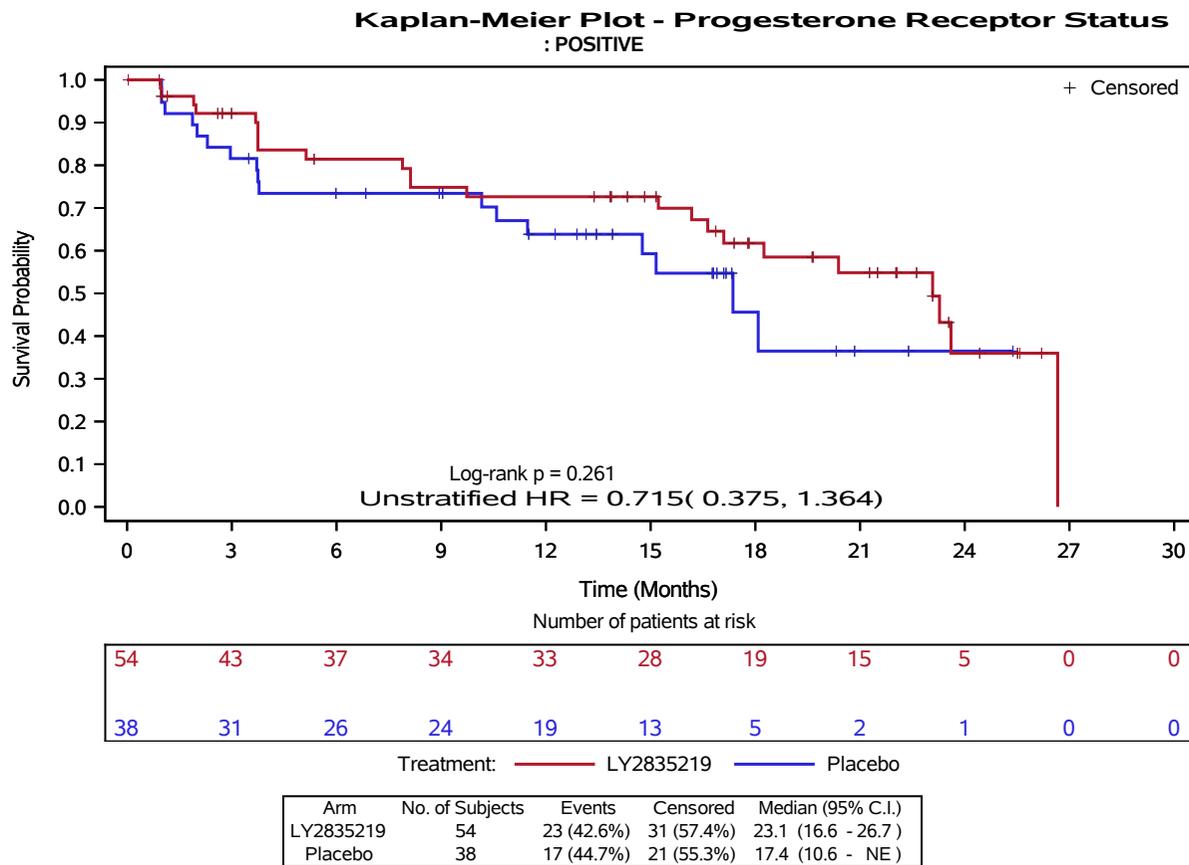
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Insomnia  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 116  
 05OCT2018:08:08:03  
 PDPM



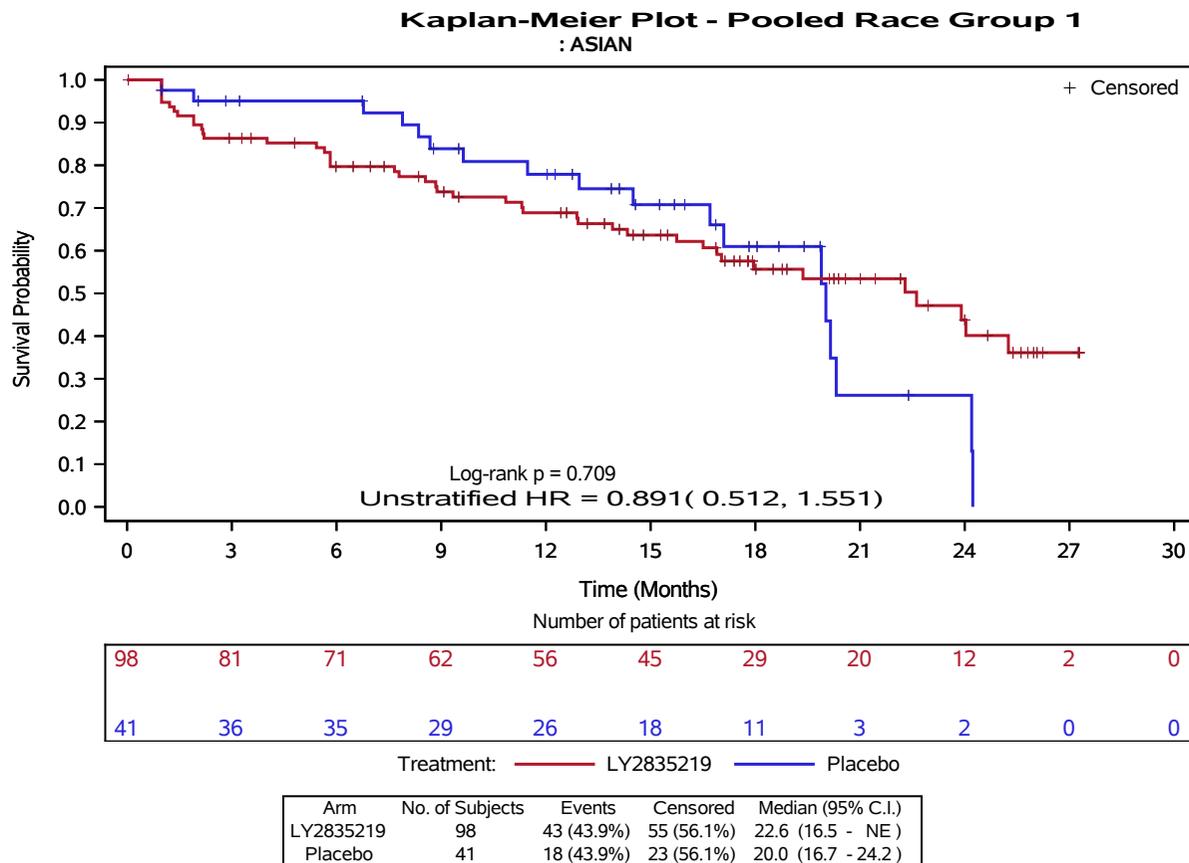
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwins03\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Insomnia  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



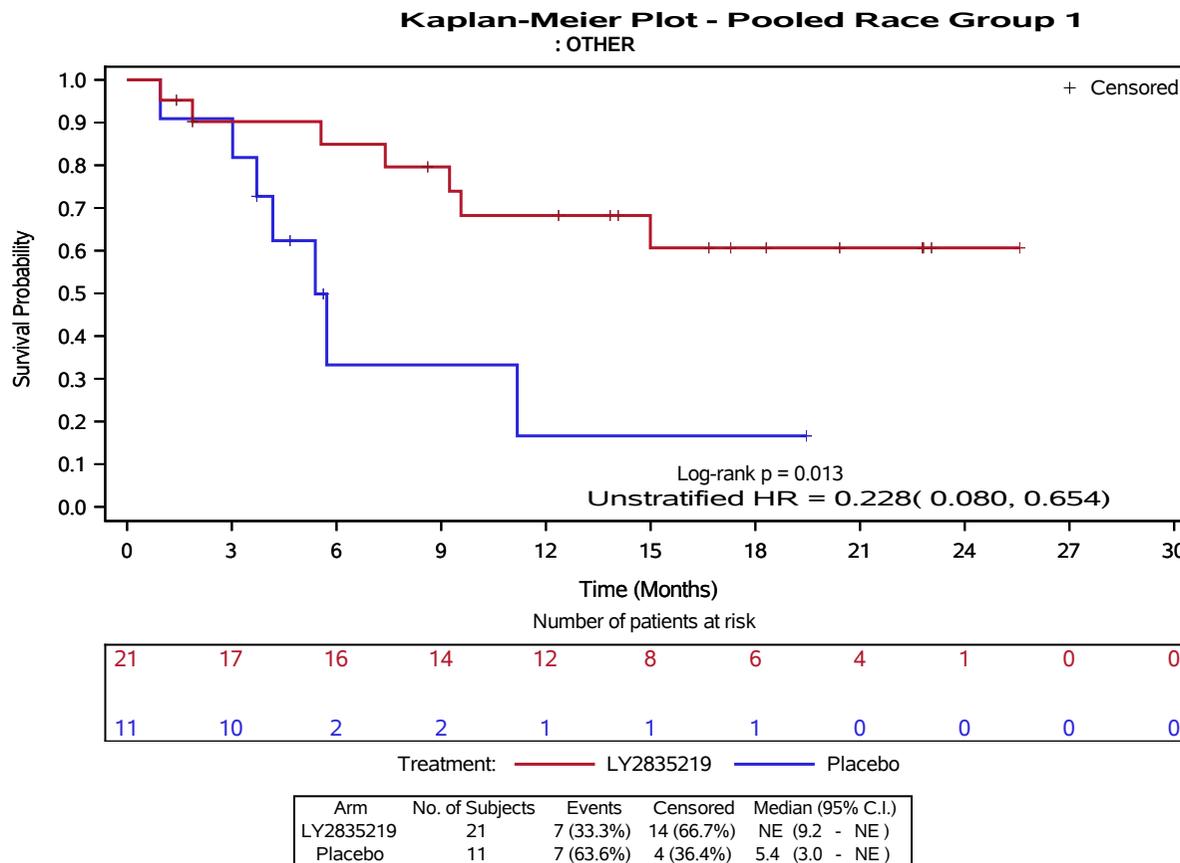
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwins03\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Nausea and Vomiting  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



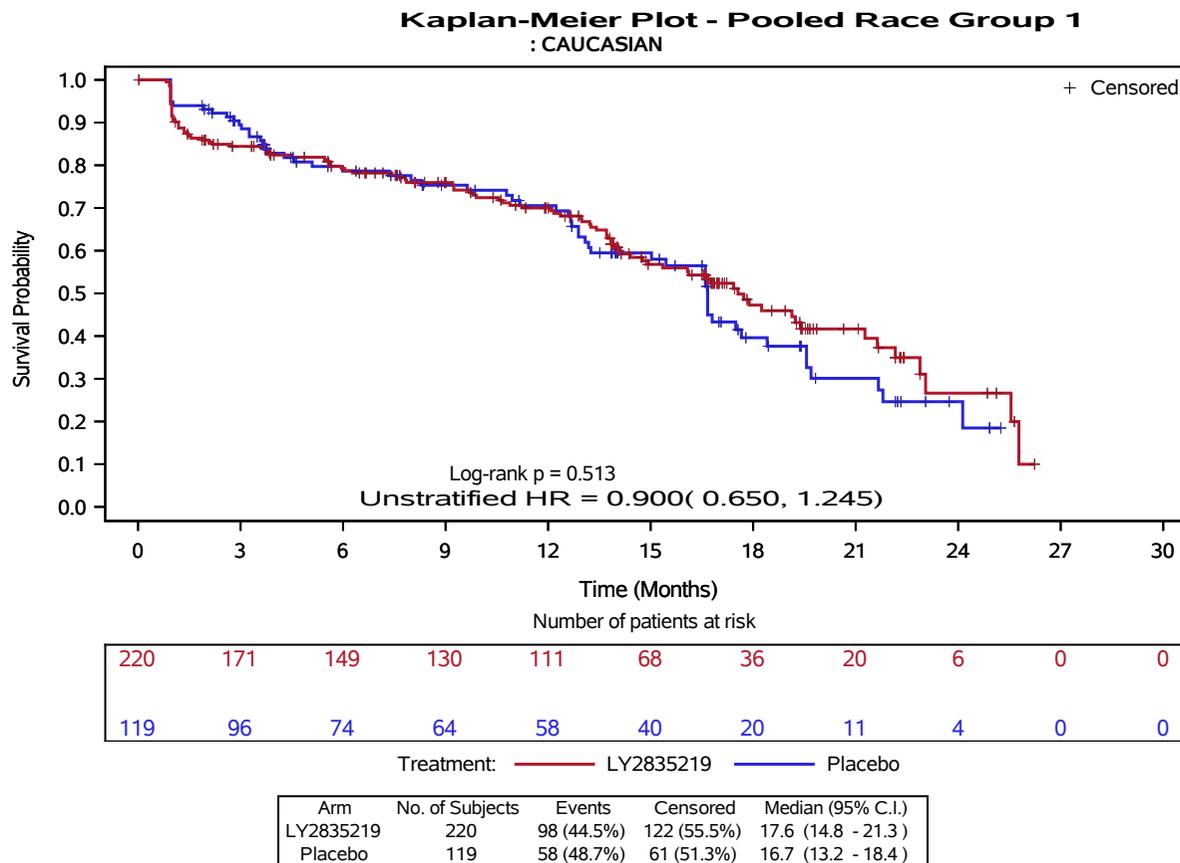
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwnavo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Nausea and Vomiting  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



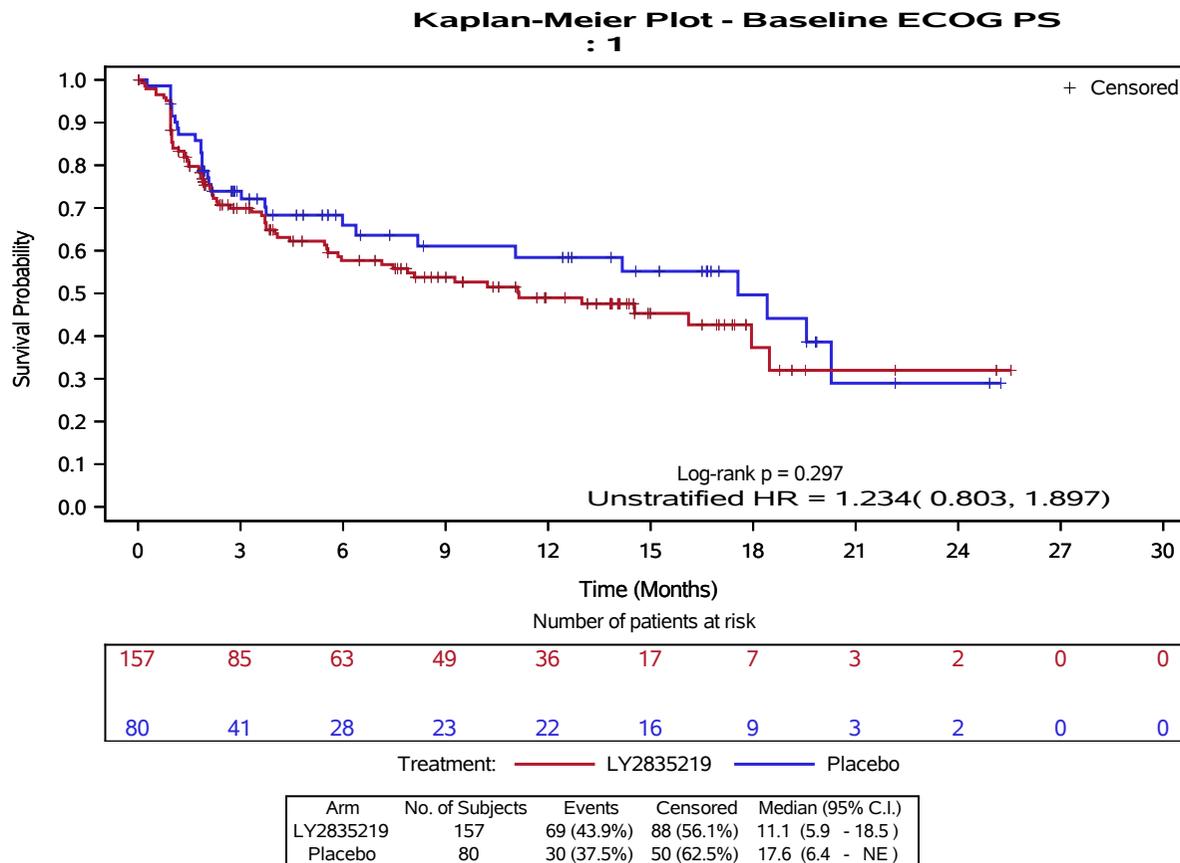
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwnavo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Nausea and Vomiting  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



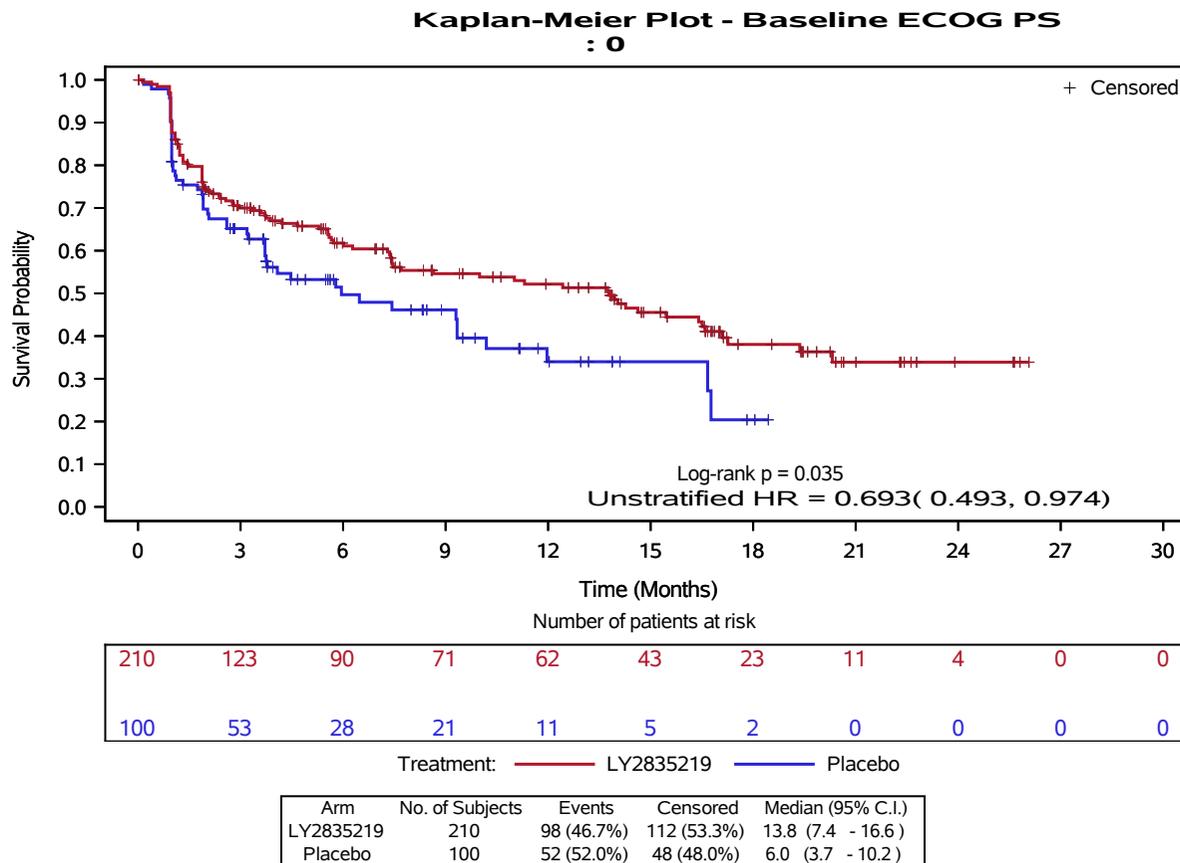
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwnavo3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



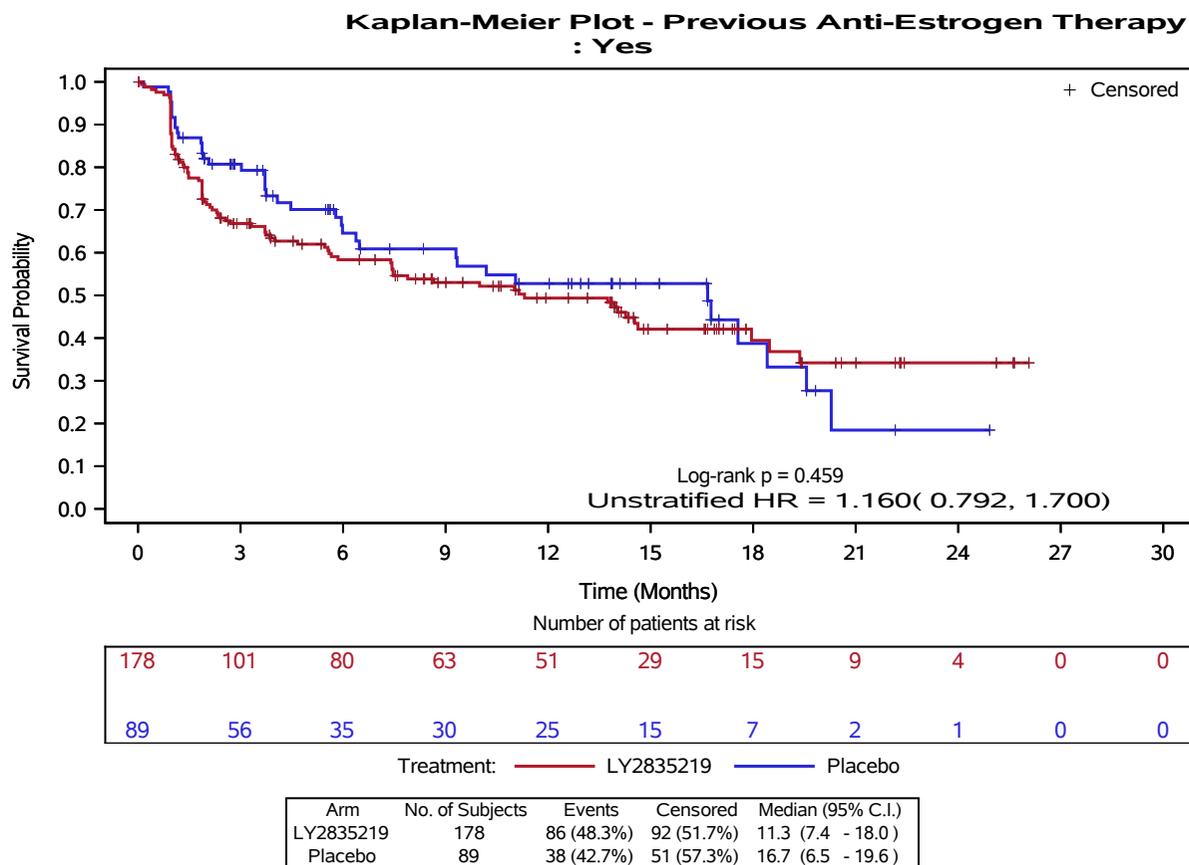
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



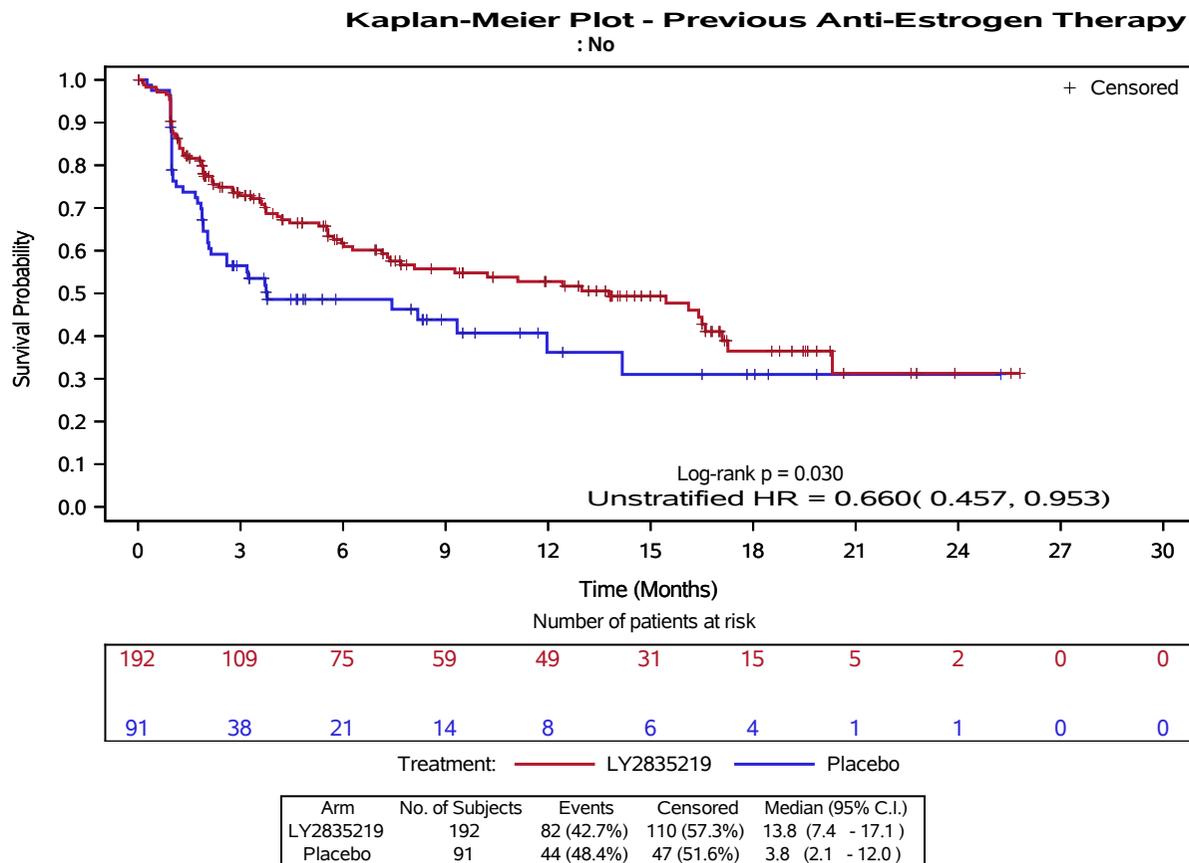
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



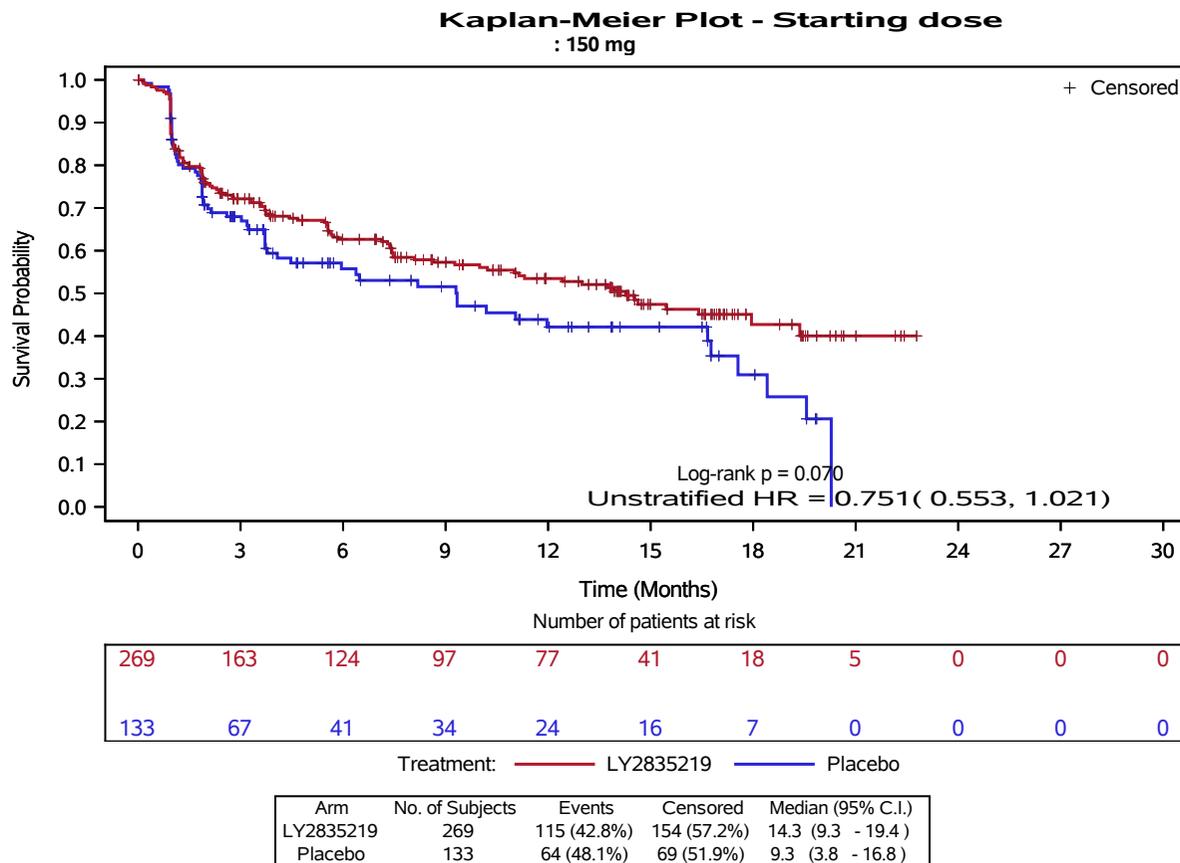
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



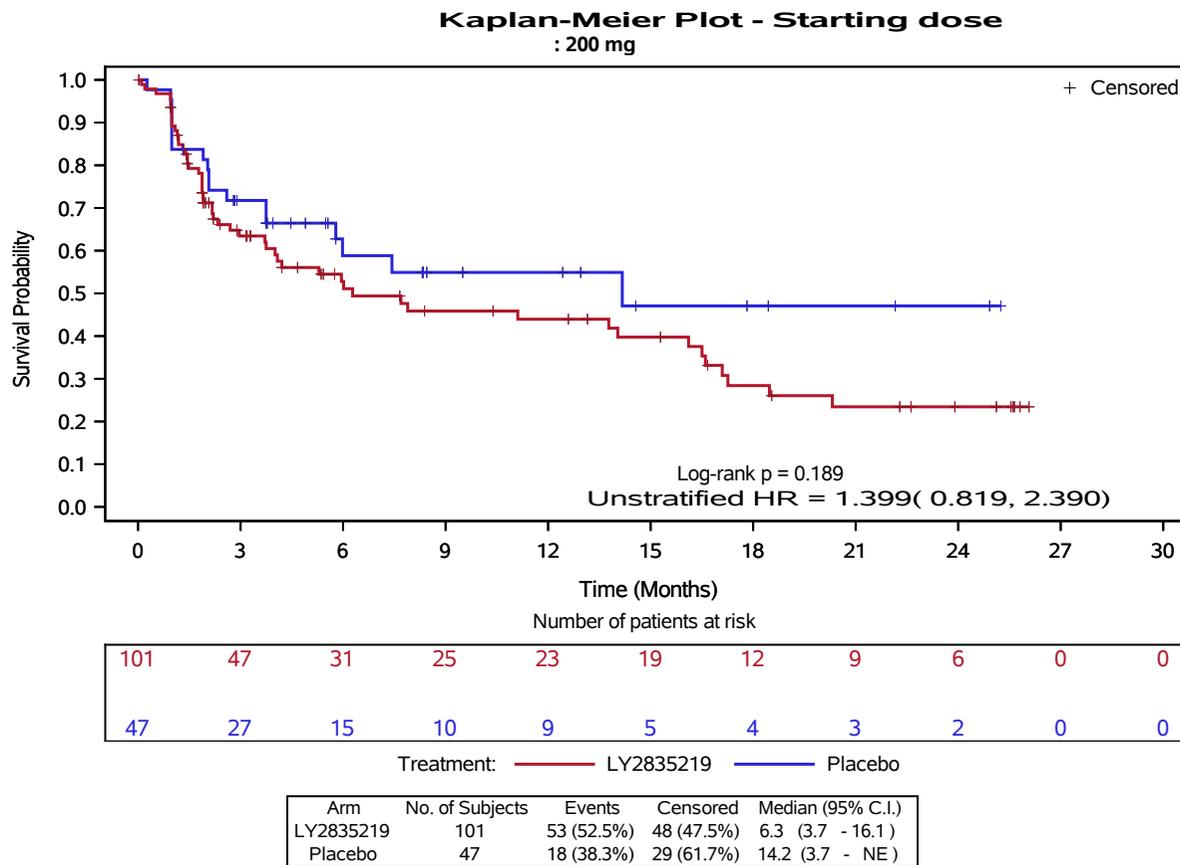
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



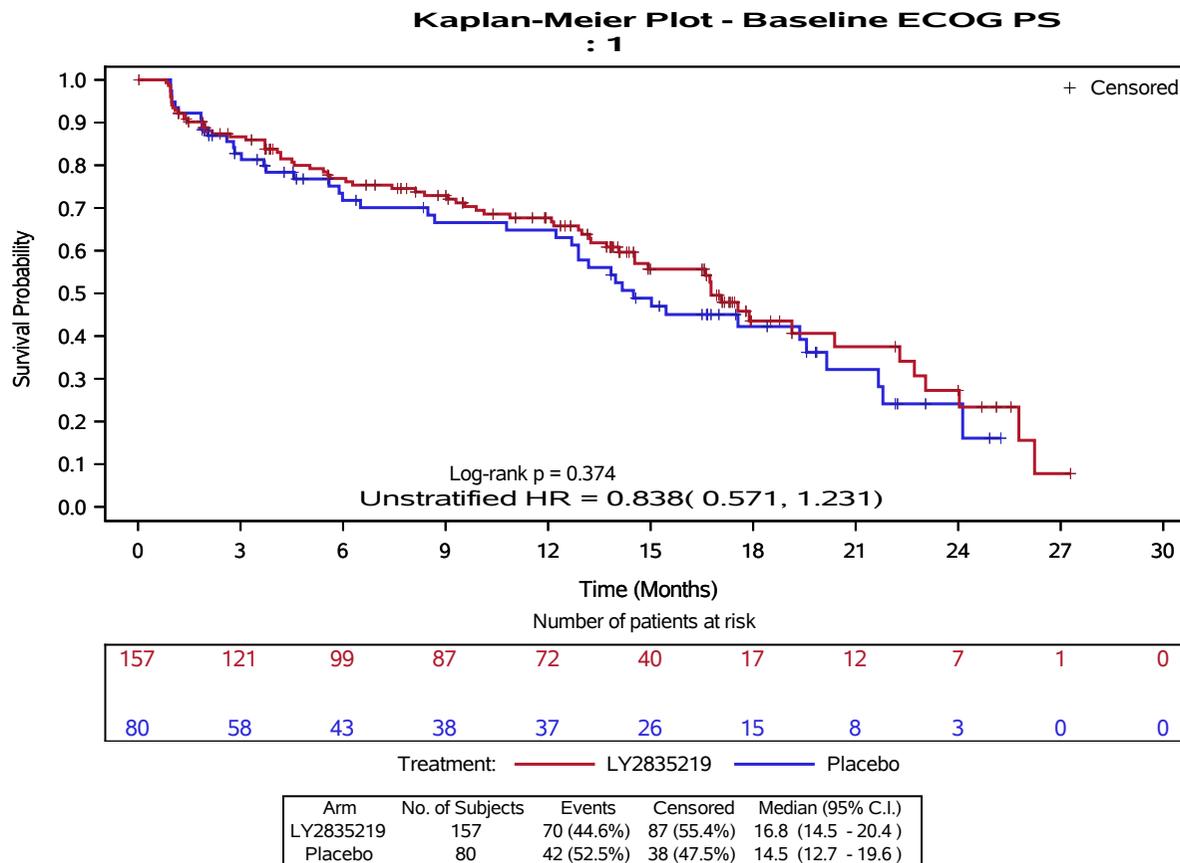
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Worsening by Subgroup: Pain at its Worst in Last 24 Hours (Def1)  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



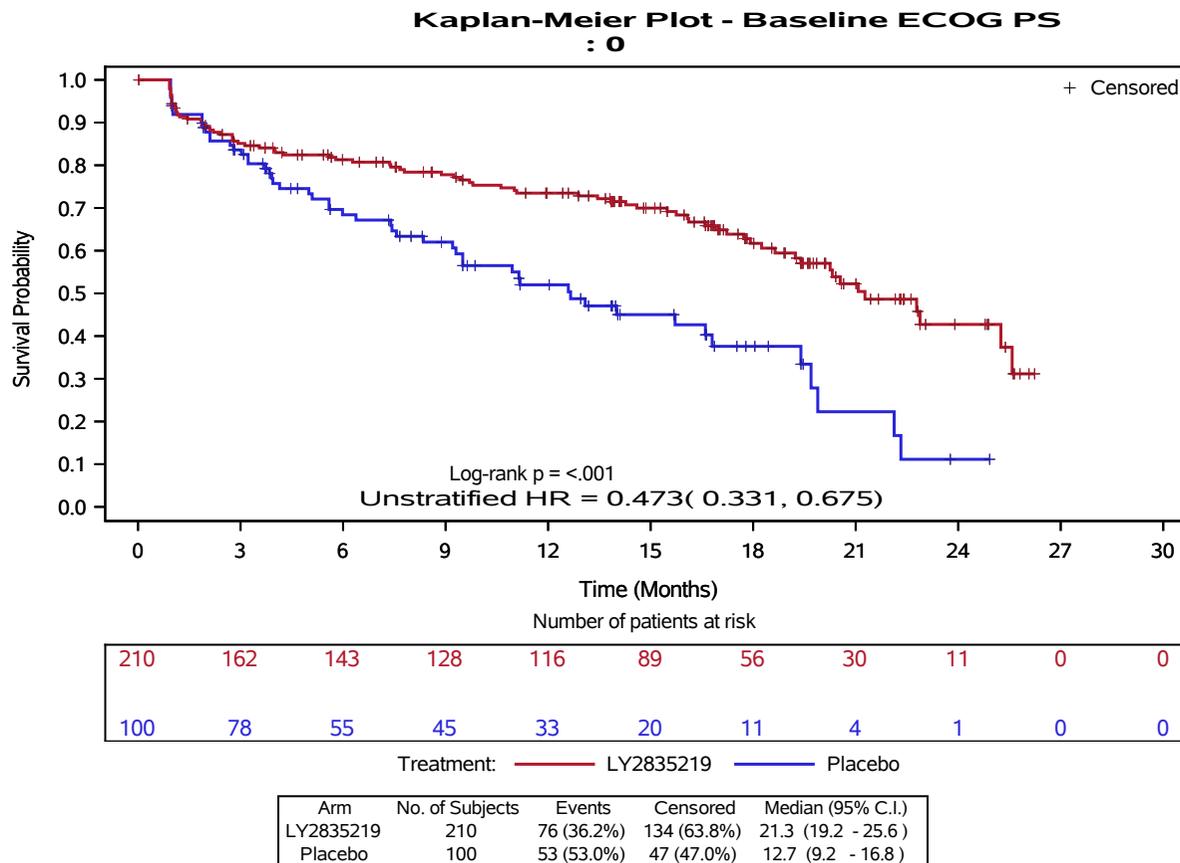
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/t\_ttw\_subgrp\_qs\_si\_all\_pops.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpadc\_subgrp\_si\_pop3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



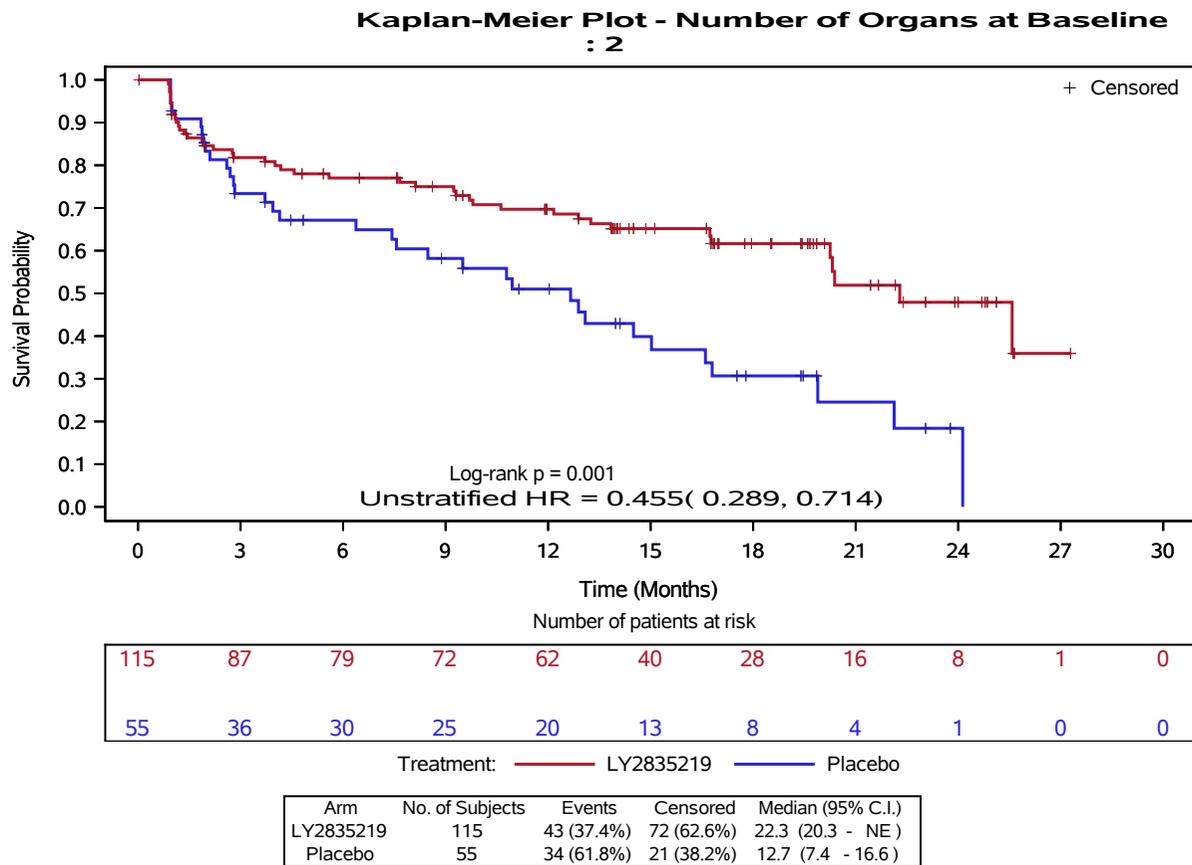
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



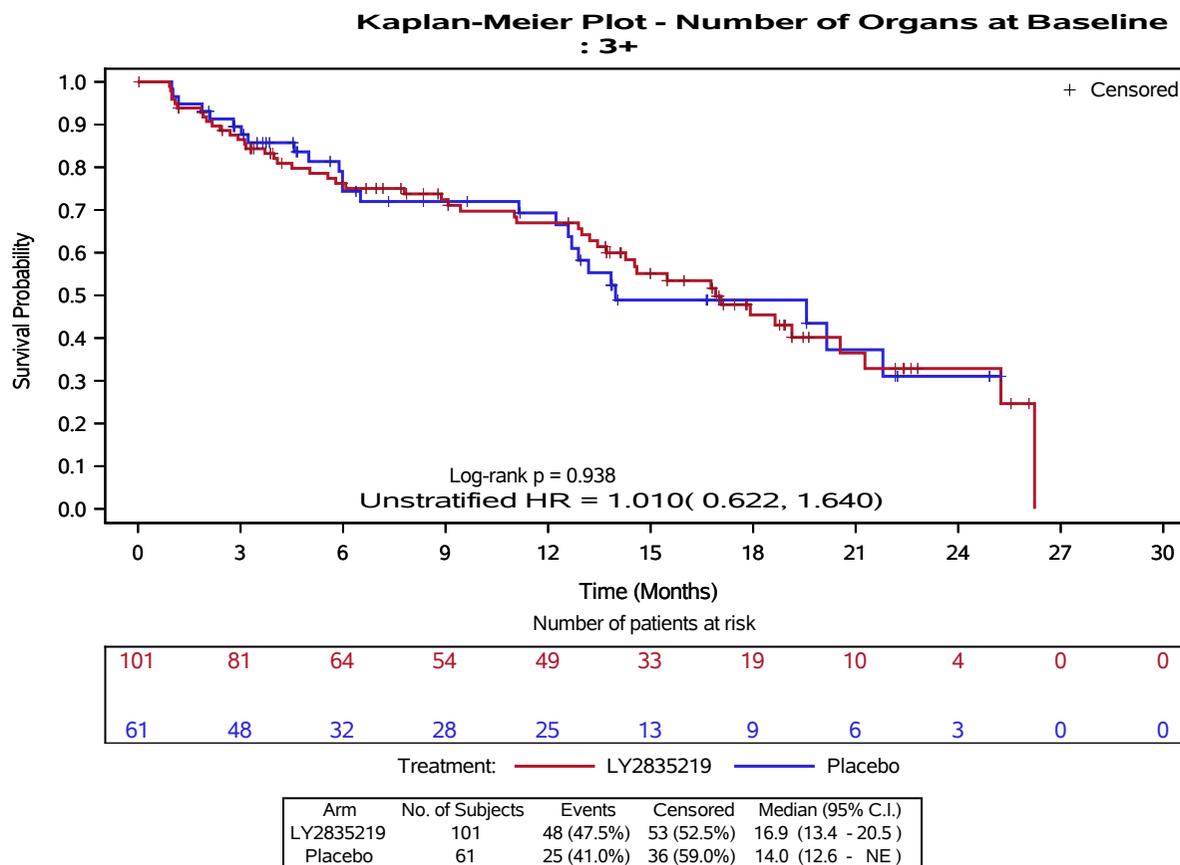
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_q1q\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



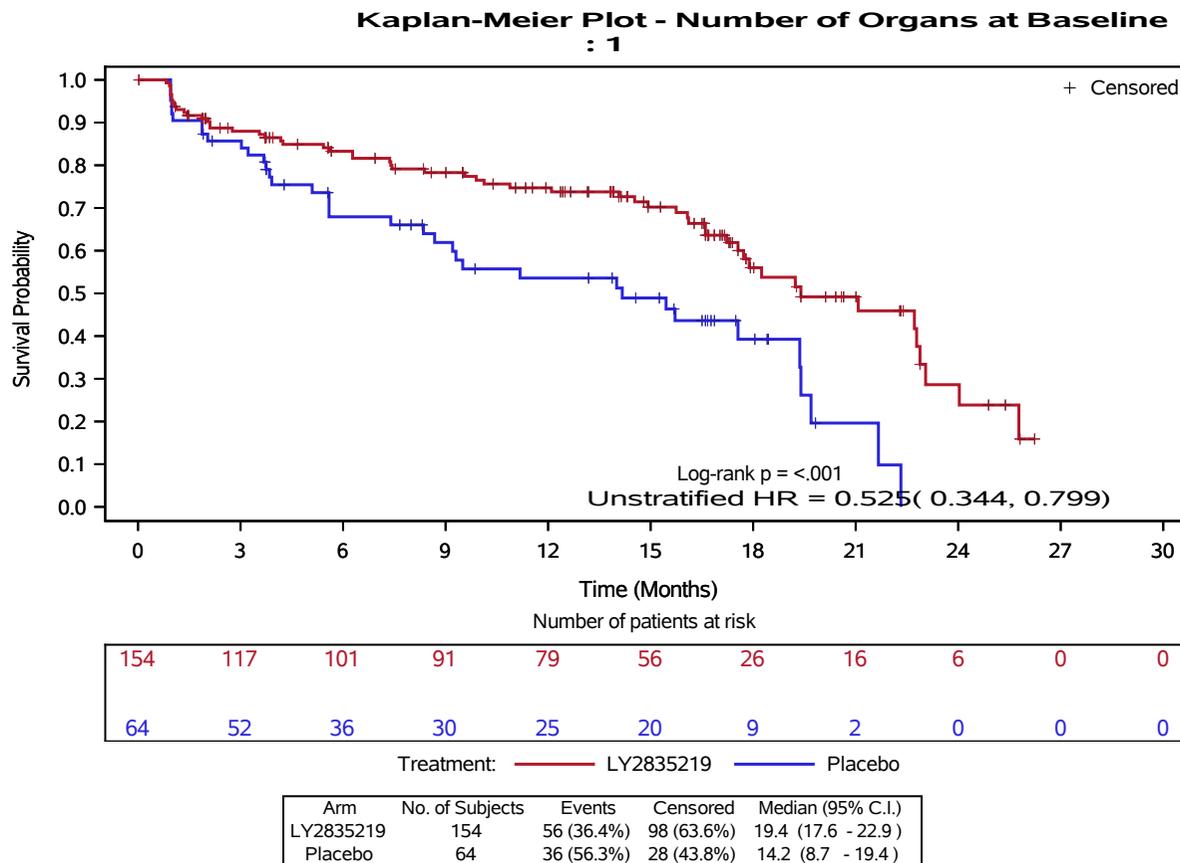
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



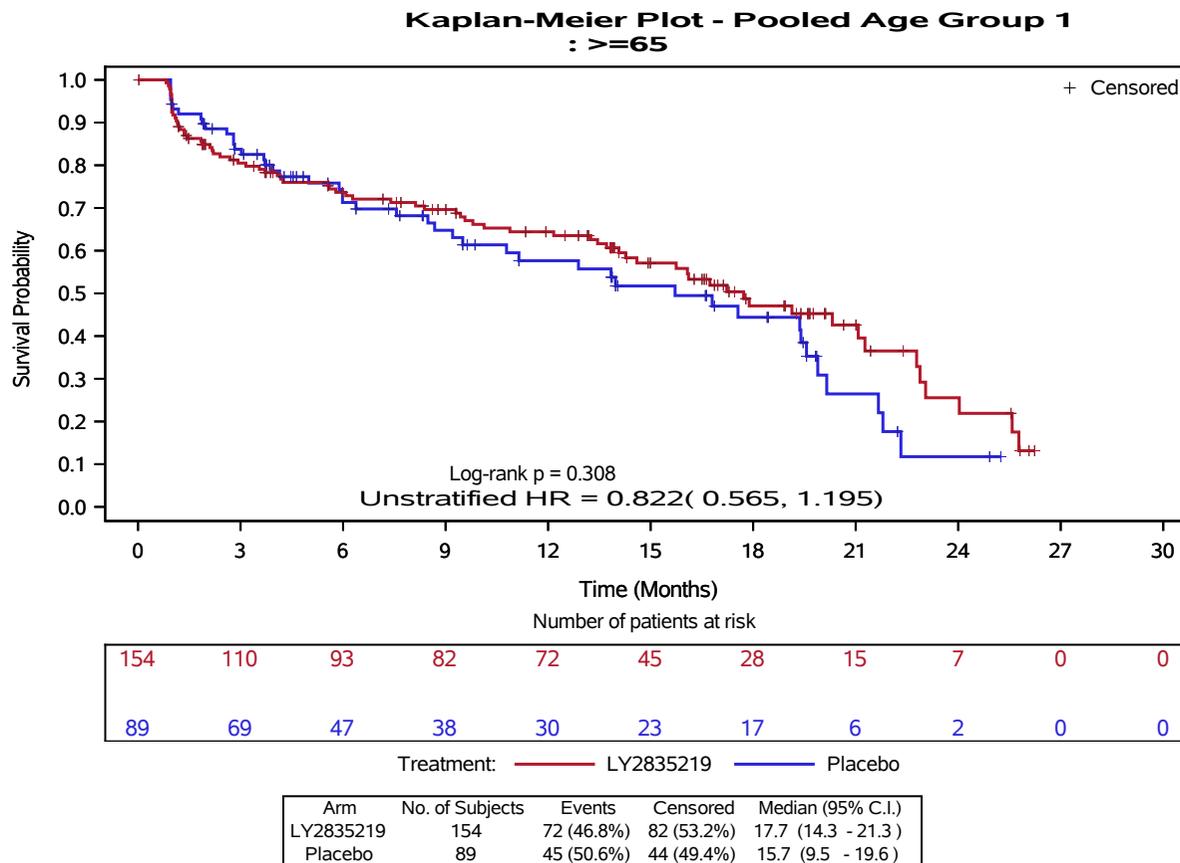
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



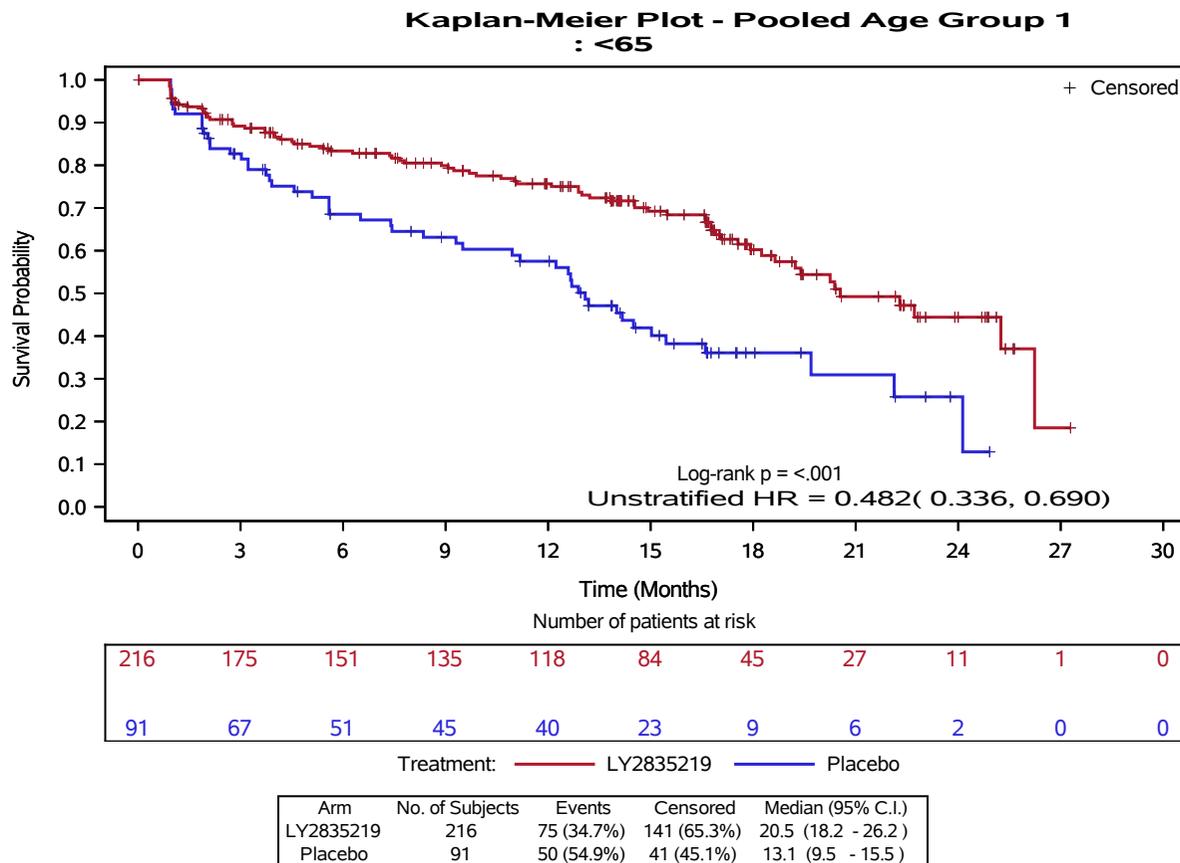
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



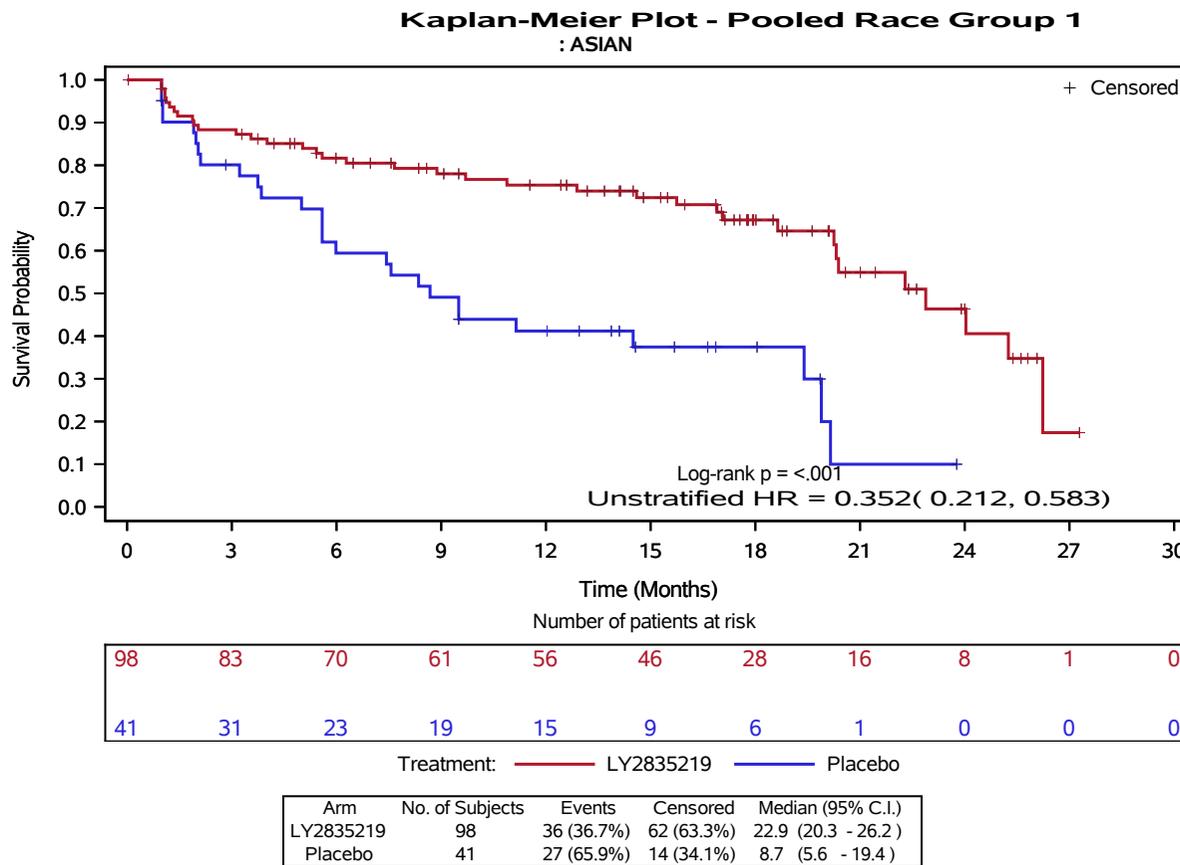
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



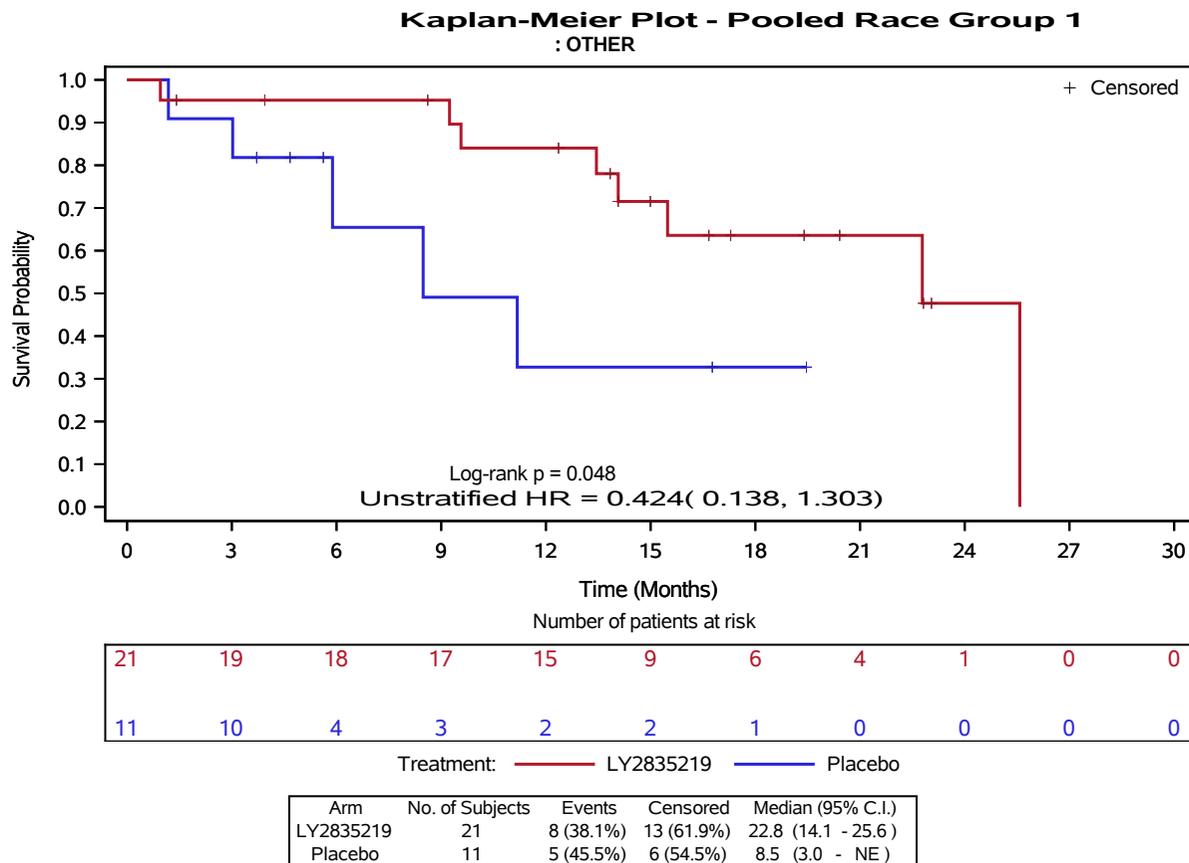
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_q1q\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



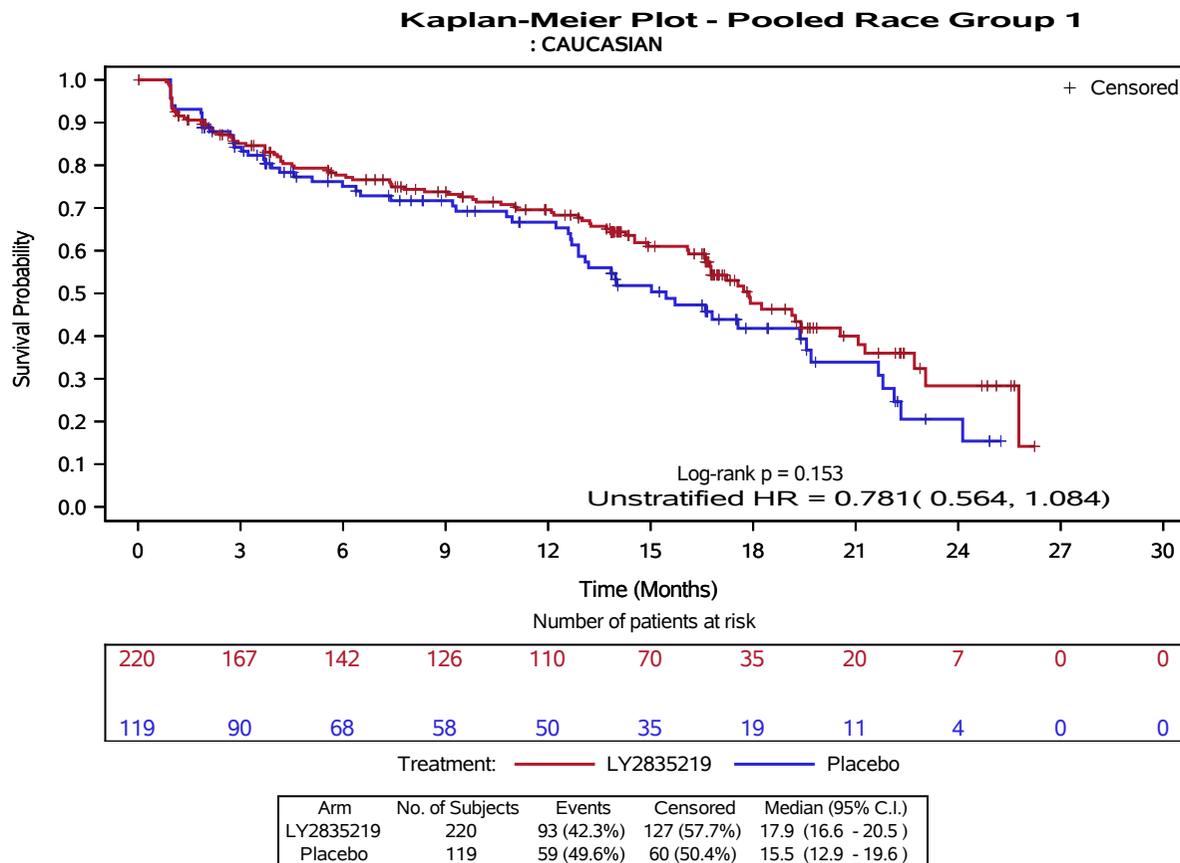
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

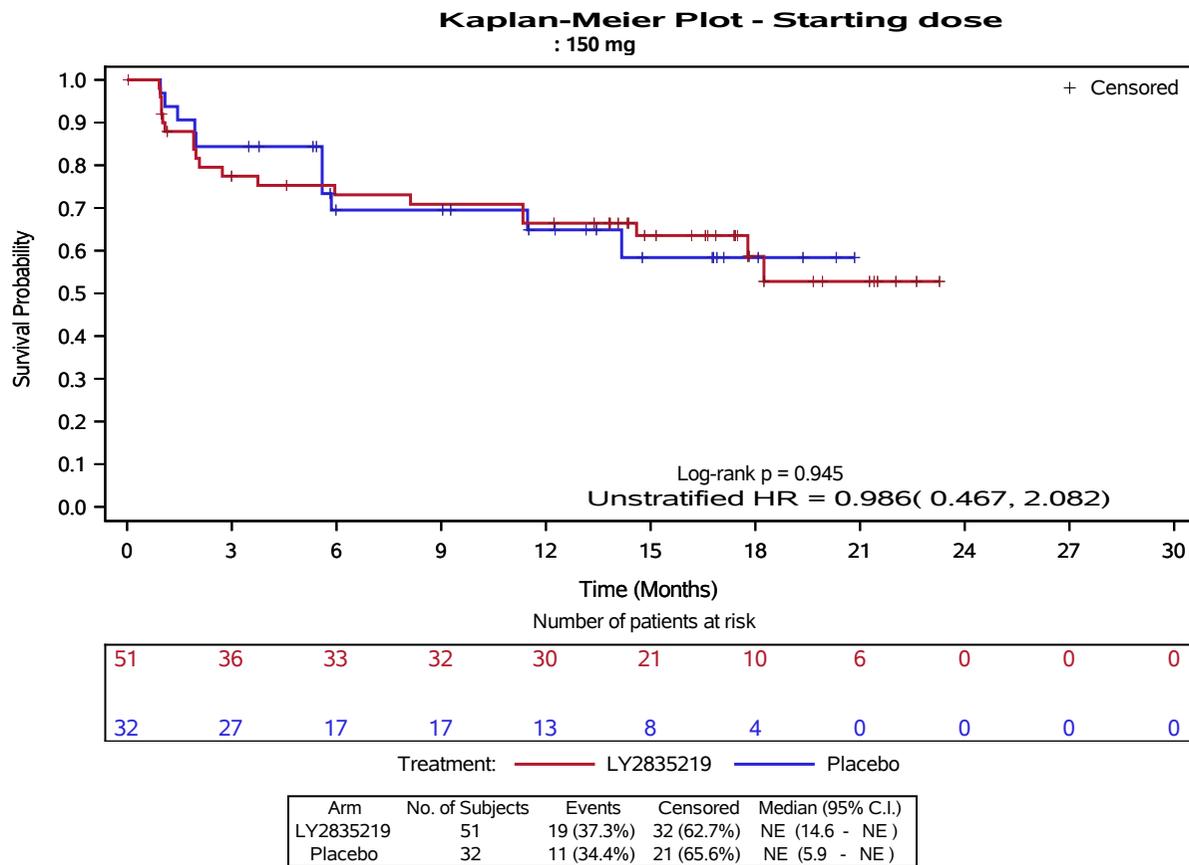
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

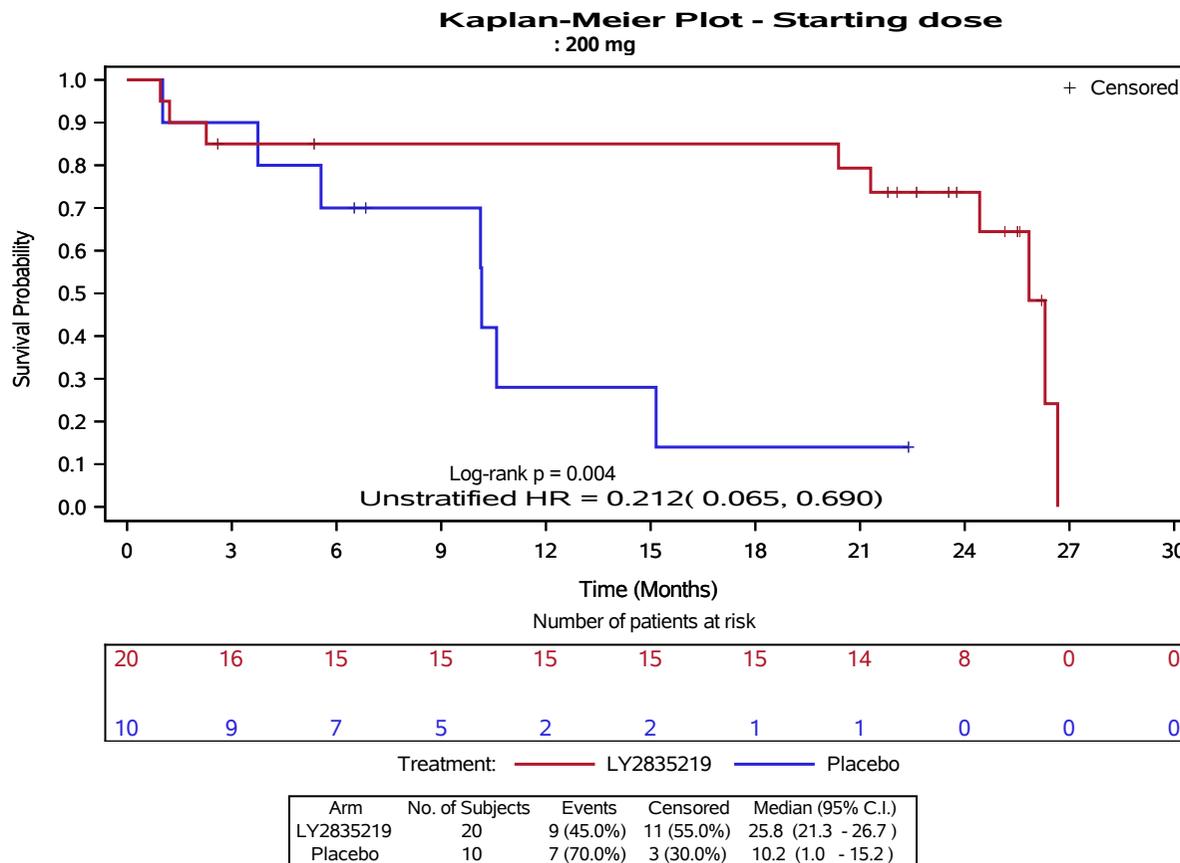
Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)

Page 137  
 05OCT2018:08:07:57  
 PDPM



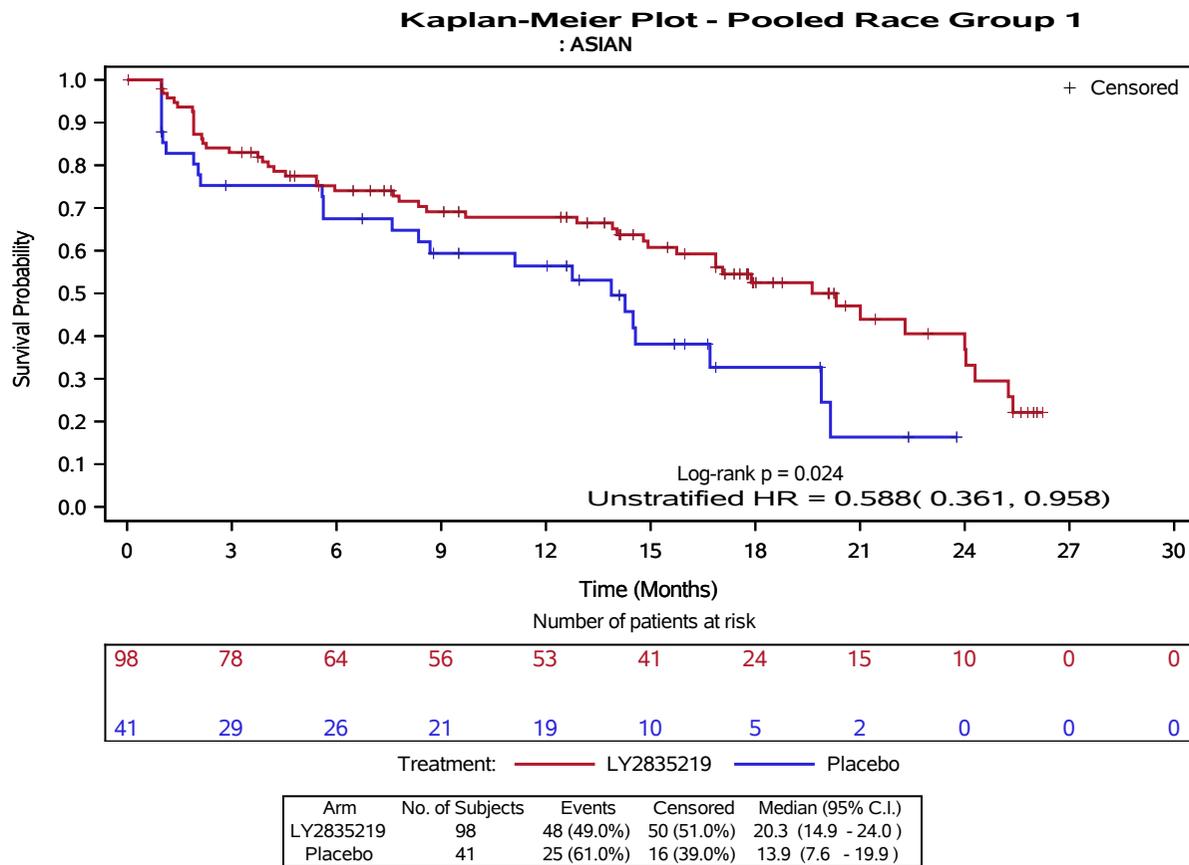
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Symptom Scales / Items: Pain  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



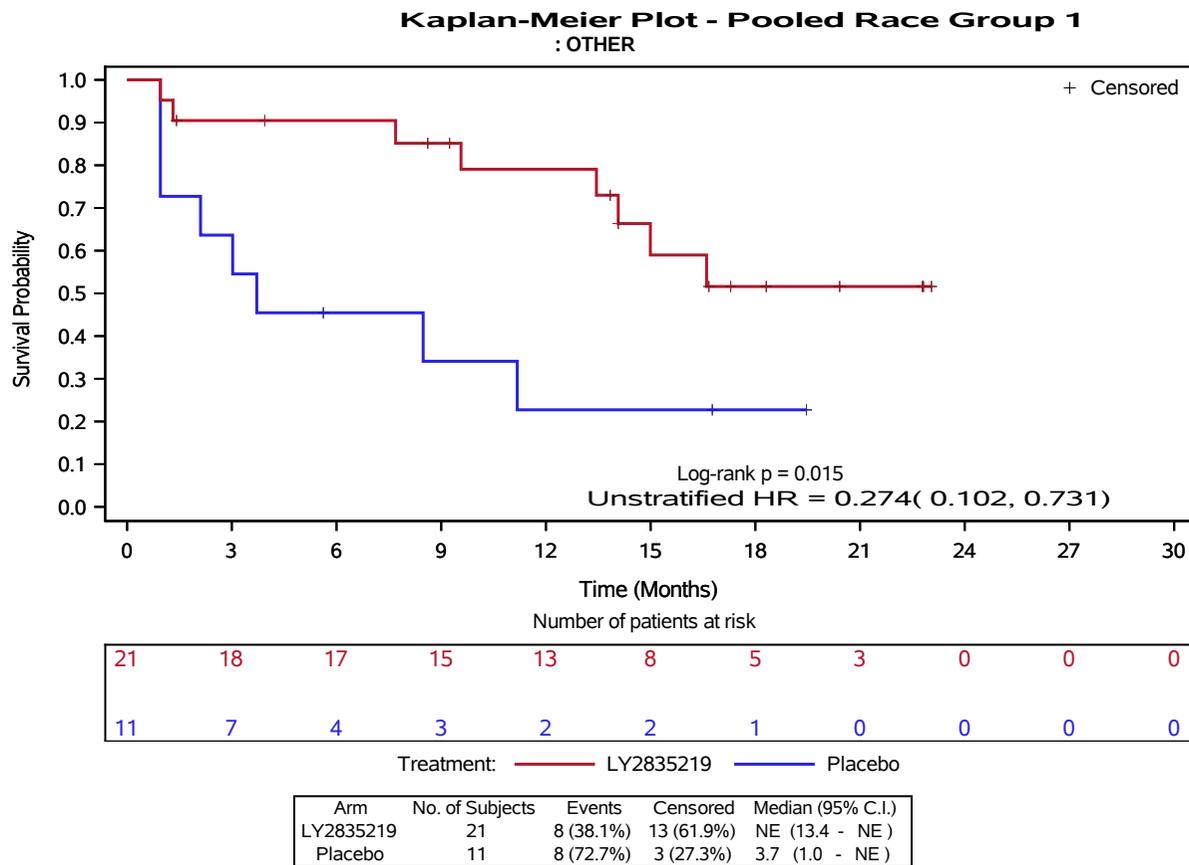
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwpain3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Role Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



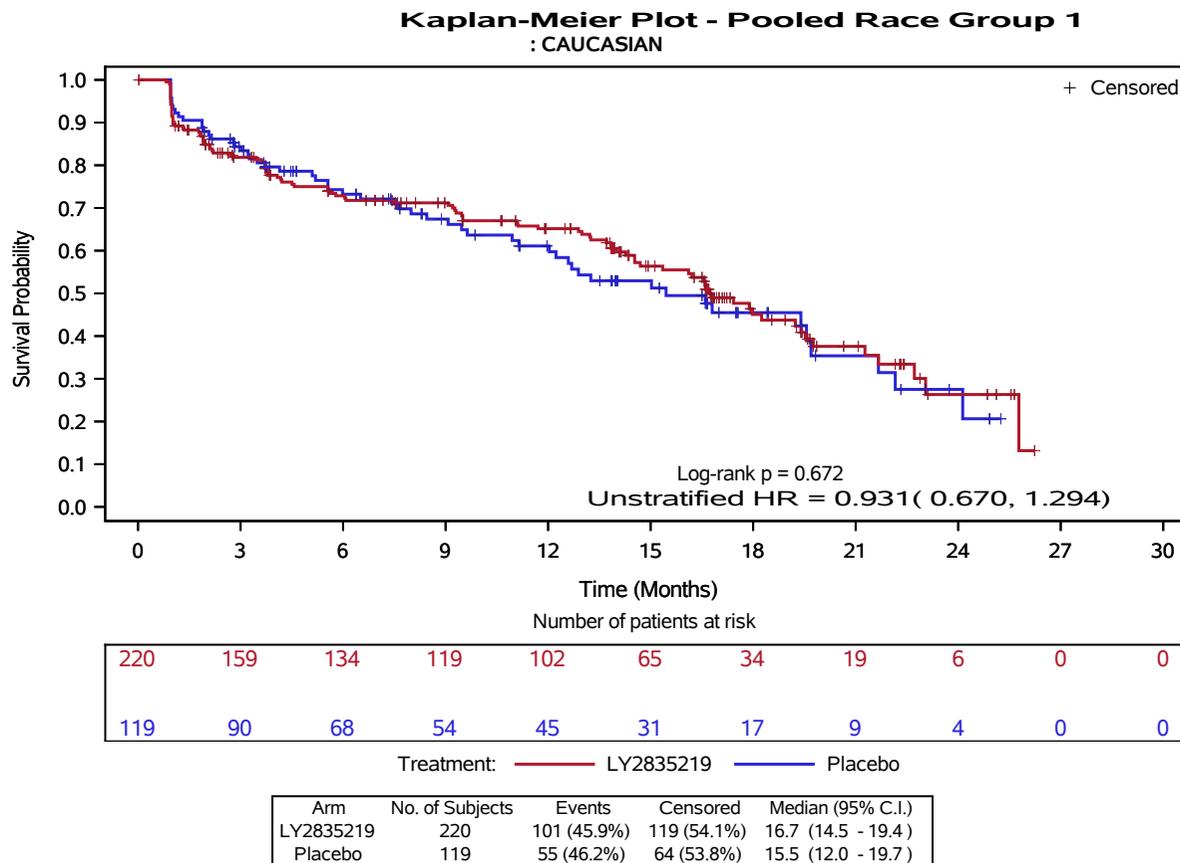
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwrole3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Role Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



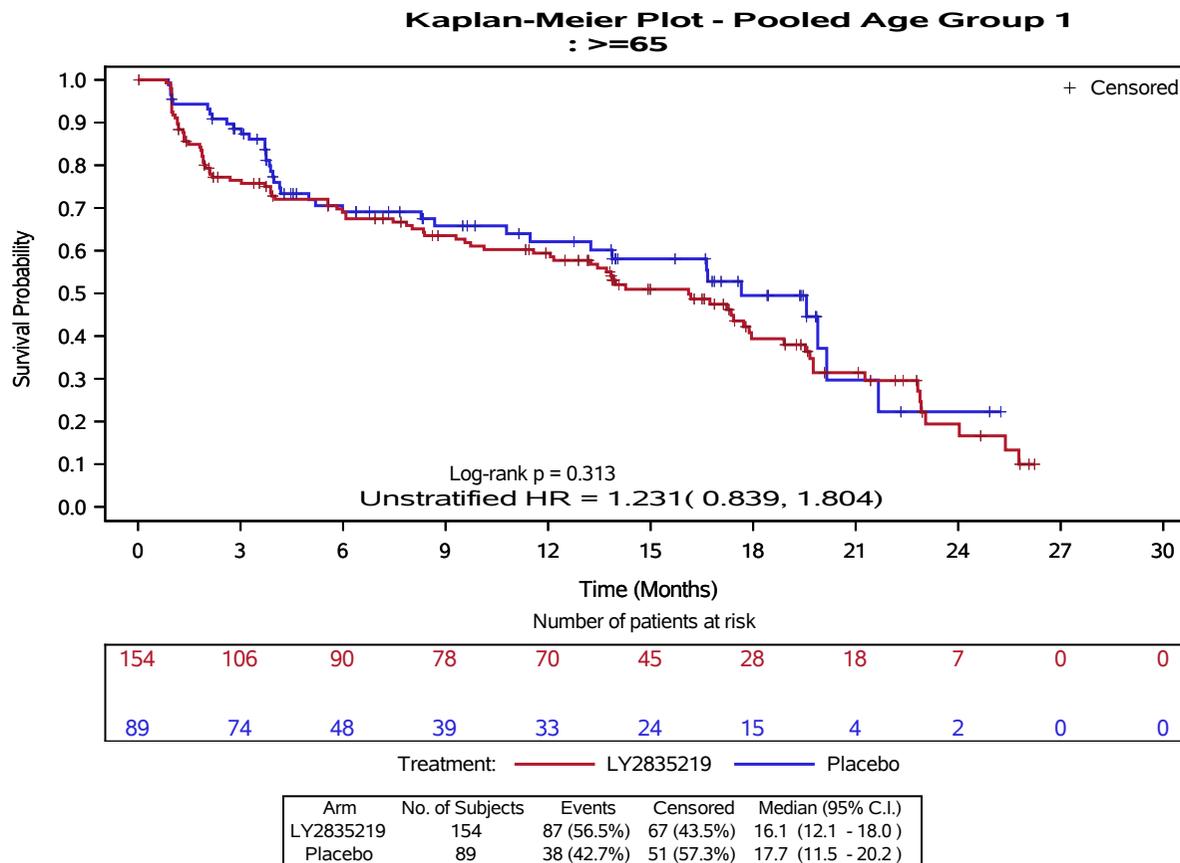
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwrole3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Role Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



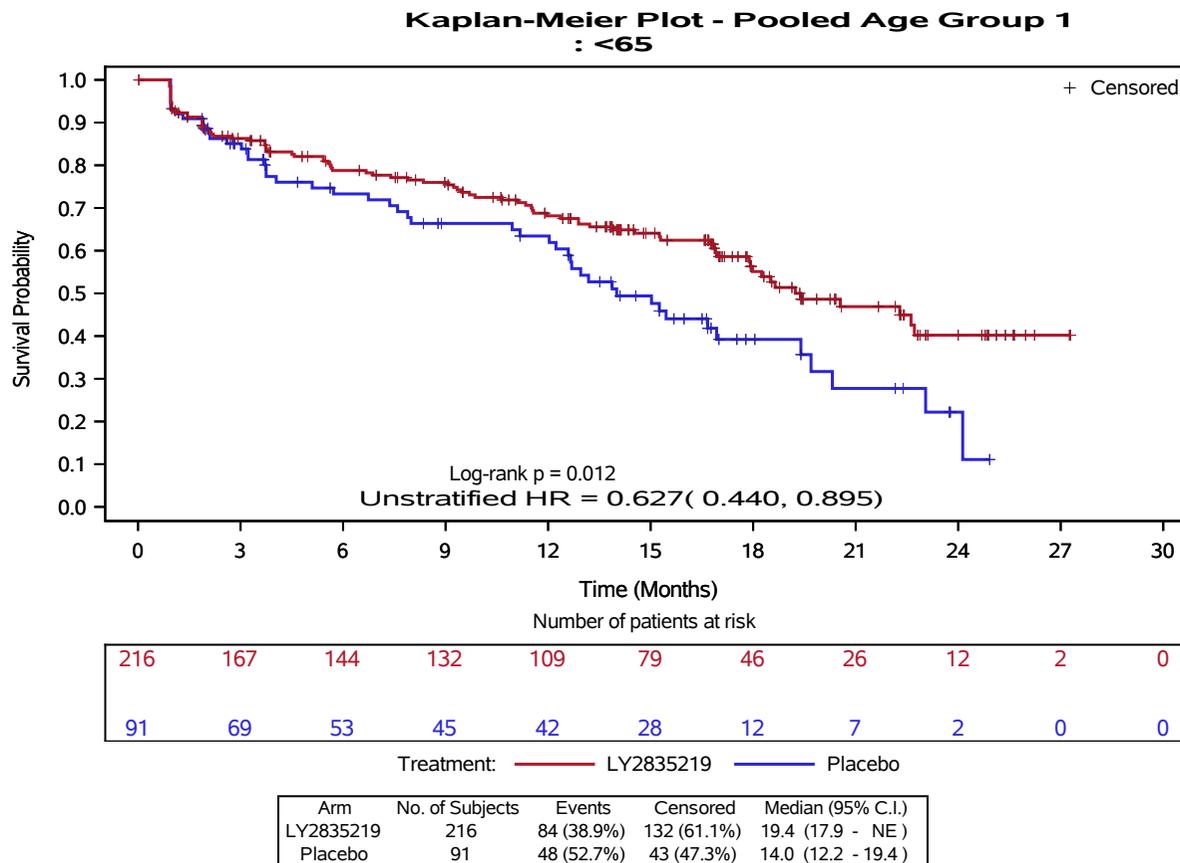
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttwrole3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Social Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



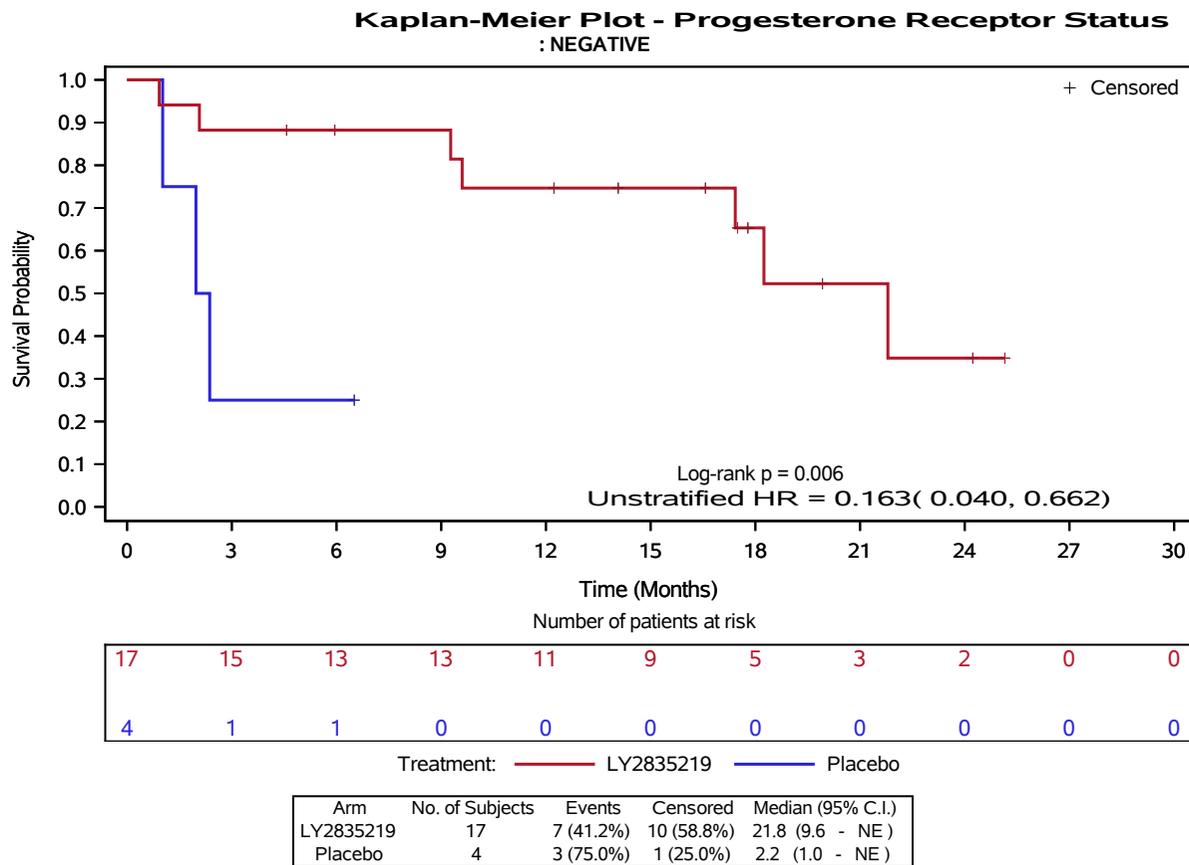
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw\_soci3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Social Functioning  
 Post-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



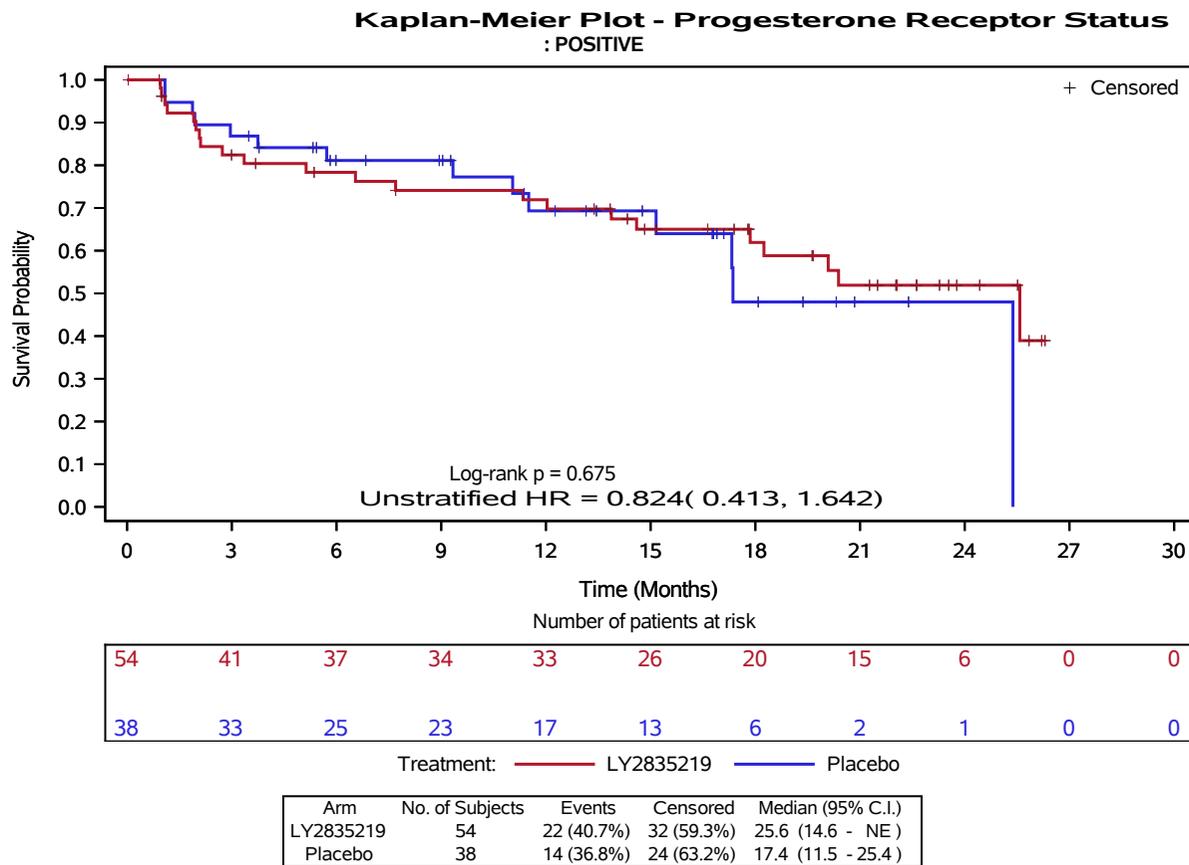
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw\_soci3\_subgrp\_si\_pop3\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Social Functioning  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw\_soci3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam

Kaplan-Meier Plot of Time to Sustained Worsening by Subgroup:  
 Functional Scale: Social Functioning  
 Pre-menopausal  
 Safety Population  
 I3Y-MC-JPBL  
 CSR March 2017 (Data cutoff: 14FEB2017)



Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/programs/tfl/primary/f\_ttw\_subgrp\_qlq\_si\_all\_pops\_sust3.sas  
 Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/output/shared/tfl/f\_ttw\_soci3\_subgrp\_si\_pop4\_sust3.pdf  
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/misc4/data/analysis/shared/adam