

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem,
humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-
negativem nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit
hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen
Therapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	105
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	190
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	260

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	260
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	260
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	261
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	261
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	262
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... 265	
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	265
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	265
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	265
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	266
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	268
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	268
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	269
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	269
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	270
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	271
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	271
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	271
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	293
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	294
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	294
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	294
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	294
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	295
4.6	Referenzliste.....	296
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	305
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	309
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	311
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	312
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	340
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	357

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+endokrine Therapie (ET) gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen ...	24
Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen	27
Tabelle 4-3: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte.....	36
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	40
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	80
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	81
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, Männer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E	86
Tabelle 4-17: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, Männer) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	88

Tabelle 4-18: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	91
Tabelle 4-19: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	93
Tabelle 4-20: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, Männer) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E.....	95
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT	108
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1).....	109
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Invasives krankheitsfreies Überleben – RCT	113
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IDFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für IDFS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1).....	114
Tabelle 4-29: Ergebnisse für IDFS-Rezidivrate aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1) – ergänzende Analyse	119
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) – RCT	123
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DRFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-32: Ergebnisse für DRFS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1).....	124
Tabelle 4-33: Ergebnisse für DRFS-Rezidivrate aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1).....	128
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT.....	130
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand, EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	134
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT	137
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1)	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse Veränderung des FACIT-Fatigue (Single Items) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	143
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT	152
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des FACT-ES in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für FACT-ES aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACT-ES aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	155
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT	161
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für FACT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	165
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	172
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	175
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1).....	177
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen (SOC) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	179

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Diarrhoe (PT) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	180
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hepatische Ereignisse aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	182
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Venöse Thromboembolie aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1)	184
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: ILD/Pneumonitis aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)	186
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety- Population – Kohorte 1)	187
Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – prämenopausale Patientinnen	193
Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – postmenopausale Patientinnen	198
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – prämenopausale Patientinnen	203
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – postmenopausale Patientinnen	208
Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	215
Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACT-ES 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	218
Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des ESS 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	220
Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	222
Tabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	225
Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	226
Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	227

Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	229
Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	231
Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	232
Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	233
Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	233
Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	234
Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	235
Tabelle 4-79: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	237
Tabelle 4-80: Interagierende Subgruppen – Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	237
Tabelle 4-81: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	240
Tabelle 4-82: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	240
Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	241
Tabelle 4-84: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	242
Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	243

Tabelle 4-86: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	245
Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	245
Tabelle 4-88: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	247
Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	248
Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	249
Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	250
Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	251
Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	252
Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	252
Tabelle 4-95: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	253
Tabelle 4-96: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	254
Tabelle 4-97: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	255
Tabelle 4-98: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	256
Tabelle 4-99: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	256

Tabelle 4-100: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	257
Tabelle 4-101: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	258
Tabelle 4-102: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	259
Tabelle 4-103: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	259
Tabelle 4-104: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	260
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	262
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	262
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	263
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	264
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	266
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	266
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	267
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	267
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	269
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	270
Tabelle 4-116: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen	276
Tabelle 4-117: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen	279
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	294
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-E.....	341
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-E.....	358

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	110
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	111
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)	112
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	117
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	118
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)	119
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	126
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	127
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)	128
Abbildung 11: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	135
Abbildung 12: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	136
Abbildung 13: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	150
Abbildung 14: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	151
Abbildung 15: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	157
Abbildung 16: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	158
Abbildung 17: Verlaufskurven für die ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen).....	159
Abbildung 18: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)	160
Abbildung 19: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)	170
Abbildung 20: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen).....	171

Abbildung 21: Patientenfluss in der Studie MONARCH-E..... 356

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ALN	Axilläre Lymphknoten (Axillary Lymph Node)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BCS	Mammakarzinomspezifische Subskala (Breast Cancer Subscore)
BMI	Body Mass Index
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CAP	College of American Pathologists
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
Cm	Zentimeter
CMQ	Customized MedDRA Query
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	Clinical Research Physician
CRS	Clinical Research Scientist
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Carzinoma in situ
D. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Relapse-Free Survival)
DVT	Tiefe Venenthrombose (Deep Vein Thrombosis)

ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)
EQ-5D-5L	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen und 5 Ebenen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-Five-Level Questionnaire)
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESS	Endocrine Symptom Scale
ET	Endokrine Therapie
Etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACIT-Fatigue	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-B	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast)
FACT-ES	Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms)
FACT-G	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)
FDA	Food and Drug Administration
FUP	Follow-up
FWB	Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practise
Ggf.	Gegebenenfalls

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (Invasive Disease-Free Survival)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
I. d. R.	In der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB/ERB	Institutional Review Board/Ethics Review Board
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interaktives Web Response System (Interactive Web Response System)
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Antigen Ki (Kiel)-67
LCIS	Lobuläres Karzinom in situ
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinising Hormone Releasing Hormone)
LS	Least Squares
LSM	Least Squares Mean
LSMD	Least Squares Mean Difference
M	Monat
MEDLINE	Medical Literature Analysis an Retrieval System Online
Mg	Milligramm
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
Mm	Millimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
N	Gesamtzahl Population/Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse
NB	Nicht berechnet
NCT	National Clinical Trial
n. d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PE	Lungenembolie (Pulmonary Embolism)
PB	Post-Baseline
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
Q1/Q3	Quartil (1/3)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
RT	Randomized and treated population
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STEEP	Standardised Definitions for Efficacy End Points
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
T	Tag
TBILI	Gesamtbilirubin im Serum (Total Bilirubin)
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

U. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
Vs.	Versus
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	Weltgesundheitsorganization (World Health Organization)
Z. B.	Zum Beispiel
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Frauen – getrennt nach Menopausenstatus – und bei Männern im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in folgendem Anwendungsgebiet (AWG):

Verzenios[®] ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit.

Hinsichtlich der ZVT bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) vom 07.10.2020 die folgenden ZVT für die adjuvante Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko [2]:

Postmenopausale Frauen

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind,

oder

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen

Prämenopausale Frauen

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)

Männer

- Tamoxifen

Der G-BA führt weiterhin aus, dass für postmenopausale Frauen zudem eine Therapie aus initial Tamoxifen gefolgt von Anastrozol oder Exemestan von der ZVT umfasst sei. Eine initiale Therapie mit Exemestan, eine Therapiefolge von initial Tamoxifen gefolgt von Letrozol sowie eine Therapiefolge von initial einem Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen entspräche hingegen nicht einer adäquaten Umsetzung der ZVT. Zudem sei die Therapie von prämenopausalen Patientinnen sowie Männern mit Aromataseinhibitoren nicht von der ZVT umfasst.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie folgt Lilly hinsichtlich der Wahl der ZVT dem G-BA.

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

Datenquellen

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

Mit der randomisierten, offenen, kontrollierten, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studie MONARCH-E wurde eine nutzenbewertungsrelevante RCT identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Population

Es werden erwachsene Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie infrage kommen: Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [1]. Als endokrine Therapien kommen zum Beispiel (z. B.) das Antiöstrogen Tamoxifen oder die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol infrage. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich [3], von Letrozol 2,5 mg täglich [4], von Exemestan täglich 25 mg [5] und von Tamoxifen 20-40 mg täglich [6].

Das Antiöstrogen Fulvestrant ist für die Behandlung des Brustkrebses im Frühstadium nicht zugelassen.

Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 07.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-220; [2]) wurde für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für postmenopausale Frauen ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen als ZVT festgelegt. Für prämenopausale Frauen wurde Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als ZVT festgelegt und für Männer ebenfalls Tamoxifen.

Lilly folgt hinsichtlich der Wahl der ZVT dem G-BA.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [7, 8] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu 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 z. B. vom Auftreten von Rezidiven oder von nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen beziehungsweise (bzw.) Studienberichte (CSR) berücksichtigt, die dem Consolidated Standards of Reporting Trials

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

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 CONSORT-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientengruppen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt einzeln für die drei betrachteten Teilpopulationen: Frauen getrennt nach Menopausenstatus und Männer.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den CSR dargestellten Maßzahlen berichtet. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) und fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das den Wert 1 umfasst und ein Log-Rank-p-Wert $<0,05$), wird das KI herangezogen.

Für die Endpunkte IDFS sowie DRFS werden ergänzend binäre Analysen durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte (binäre Analysen für IDFS, DRFS sowie unerwünschte Ereignisse) werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) nebst zugehörigem 95%-KI und p-Wert basierend auf dem z-Test (RR), bzw. Chi²-Test (OR, ARR) berichtet. Bei einer erwarteten Häufigkeit von weniger als fünf Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm wird der p-Wert mittels exaktem Fisher-Test für ARR und OR berechnet.

Um den Verlauf und den Unterschied zu Baseline bei stetigen Endpunkten in dem langen und zwischen den Behandlungsarmen kaum variierenden Behandlungs- und Beobachtungszeitraum

bestmöglich zu untersuchen, werden Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen durchgeführt. Dazu wird der Verlauf mittels Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage-Follow-up und 6 Monate-Follow-up sowie – sofern zutreffend – 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (Least Squares-, LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des stetigen Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite) berechnet, zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Endpunkts haben. Zudem wird für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz einschließlich Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt (d. h.) klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Hierbei wurden die im Studienprotokoll berichteten Stratifizierungsfaktoren (mit Ausnahme des Menopausenstatus) sowie die präspezifizierten Subgruppenanalysen berücksichtigt. Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen (Stratifizierungsfaktoren mit Ausnahme des Menopausenstatus sowie präspezifizierte Subgruppen) post-hoc ebenfalls für alle weiteren Endpunkte analysiert. Zusätzlich wird entsprechend dem CSR eine Subgruppenanalyse nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durchgeführt.

Insbesondere werden dadurch wie gefordert mögliche Effektmodifikatoren durch das Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mit rund 69.900 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2018) stellt Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar [9, 10]. Auf Basis dieser Rate an Neuerkrankungen, erkrankt damit etwa eine von acht Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von fast 13%. Mit fast 18.800 an Brustkrebs verstorbenen Frauen und Männern im Jahr 2018, lag die Anzahl der Brustkrebs-bedingten Todesfälle dementsprechend hoch.

Die große Mehrheit der Patienten mit Brustkrebs (circa [ca.] 90%) werden in frühen Tumorstadien diagnostiziert [11]. Allerdings erfahren insgesamt etwa 30% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs nach einer Therapie mit kurativer Intention mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium [12]. Eine metastasierte Brustkrebserkrankung ist nicht mehr heilbar und stellt nahezu

immer den Übergang in eine Therapiesituation ohne Möglichkeit auf eine kurative Behandlung dar. Das Auftreten hoher Rezidivraten bildet dabei trotz des Einsatzes modernster Therapieansätze immer noch den typischen Verlauf der Erkrankung ab. Dies ist insbesondere für Patienten des vorliegenden AWG der Fall, die ein hohes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs aufweisen. Die Verhinderung von Rezidiven in dieser Hochrisikogruppe bleibt weiterhin eine der wichtigsten Herausforderungen in der Therapie des frühen Brustkrebses.

Mit der Zulassung von Abemaciclib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko steht den Patienten nun erstmalig ein Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor (CDK4/6-Inhibitor) in der adjuvanten Behandlung zur Verfügung. Der Einsatz von Abemaciclib erfolgt dabei üblicherweise über einen Zeitraum von zwei Jahren als Add-On-Therapie zu einer endokrinen Standardtherapie. Abemaciclib kann mit allen üblicherweise in der Adjuvanz eingesetzten endokrinen Therapien kombiniert werden.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden AWG liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie MONARCH-E vor, die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus der alleinigen Anwendung einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht.

Für die Nutzenbewertung wird entsprechend der Zulassung nicht die gesamte MONARCH-E-Studie, sondern die Kohorte 1 der Studie herangezogen:

In der Kohorte 1 wurde ein hohes Rezidivrisiko durch klinische und pathologische Merkmale definiert: entweder ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1-3 pALN und mindestens eines der folgenden Kriterien: Tumorgröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.

Jegliche dargestellten Analysen der MONARCH-E-Studie beziehen sich nachfolgend lediglich auf diese Kohorte.

Für die Patienten der Kohorte 1 wird der Zusatznutzen gemäß der ZVT der G-BA getrennt abgeleitet für:

- prämenopausale Patientinnen,
- postmenopausale Patientinnen,
- männliche Patienten

mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2.

Für die Teilpopulation der Männer liegen dabei aus der Studie MONARCH-E Daten für 19 männliche Patienten vor. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden

Behandlungsarmen können statistische Tests daher nicht sinnvoll durchgeführt werden. Auch Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen sind aufgrund dessen nicht sinnvoll interpretierbar.

Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+endokrine Therapie (ET) gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,46 [0,69; 3,13], 0,3217 ² 17/553 (3,1) vs. 11/535 (2,1)	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Invasives krankheitsfreies Überleben	HR: 0,52 [0,36; 0,74], 0,0003 ² 45/553 (8,1) vs. 81/535 (15,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben	HR: 0,54 [0,36; 0,80], 0,0020 ² 38/553 (6,9) vs. 66/535 (12,3) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,05 [-0,18;0,07], 0,4082 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,40;-0,14], <0,0001 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0004 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0005 ³	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,18 [-0,30;-0,05], 0,0064 ³	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,23 [-0,36;-0,11], 0,0003 ³	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,12 [-0,25;0,00], 0,0525 ³	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,08 [-0,20;0,05], 0,2283 ³	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,18 [-0,31;-0,06], 0,0046 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³	
TOI	Hedges'g: -0,25 [-0,37;-0,12], 0,0001 ³	
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,56 [1,07; 2,29], 0,0217 ⁴ 63/553 (11,4) vs. 39/535 (7,3)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	RR: 3,23 [2,56; 4,08], <0,0001 ⁴ 244/553 (44,1) vs. 73/535 (13,6)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 11,13 [4,87; 25,41], <0,0001 ⁴ 69/553 (12,5) vs. 6/535 (1,1)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 8,71 [4,72; 16,05], <0,0001 ⁴ 99/553 (17,9) vs. 11/535 (2,1)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,30 [1,15; 1,48], <0,0001 ⁴ 299/553 (54,1) vs. 222/535 (41,5)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen	RR: 2,03 [0,97; 4,27], 0,0617 ⁴ 21/553 (3,8) vs. 10/535 (1,9)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 1,74 [0,81; 3,74], 0,1546 ⁴ 18/553 (3,3) vs. 10/535 (1,9)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 13,86 [9,82; 19,55], <0,0001 ⁴ 444/553 (80,3) vs. 31/535 (5,8)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe	RR: 14,51 [3,49; 60,42], 0,0002 ⁴ 30/553 (5,4) vs. 2/535 (0,4)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	RR: 13,54 [1,79;102,64], 0,0117 ⁴ 14/553 (2,5) vs. 1/535 (0,2)	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET¹ vs. ET¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,67 [1,24; 75,32], 0,0302 ⁴ 10/553 (1,8) vs. 1/535 (0,2)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	RR: 4,84 [0,57; 41,27], 0,1495 ⁴ 5/553 (0,9) vs. 1/535 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,87 [0,43; 34,51], 0,2255 ⁴ 4/553 (0,7) vs. 1/535 (0,2)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,61 [0,71; 3,65], 0,2522 ⁴ 15/553 (2,7) vs. 9/535 (1,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
<p>Datenschnitt: 01.04.2021</p> <p>ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)</p> <p>1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen; 2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test; 3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben; 4: p-Wert basierend auf Z-Test; 5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht;</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,94 [0,65; 1,36], 0,7381 ² 54/1.284 (4,2) vs. 58/1.264 (4,6)	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben	HR: 0,74 [0,58; 0,93], 0,0102 ² 122/1.284 (9,5) vs. 165/1.264 (13,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben	HR: 0,71 [0,55; 0,92], 0,0094 ² 100/1.284 (7,8) vs. 140/1.264 (11,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,23;-0,06], 0,0008 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,18], <0,0001 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,15 [-0,23;-0,07], 0,0004 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,10], <0,0001 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B		
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,25;-0,08], 0,0001 ³	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,11 [-0,19;-0,02], 0,0109 ³	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,19], <0,0001 ³	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,01 [-0,07;0,10], 0,7673 ³	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,11;0,06], 0,5444 ³	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25;-0,09], <0,0001 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,24;-0,08], 0,0002 ³	
TOI	Hedges'g: -0,23 [-0,31;-0,15], <0,0001 ³	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,60 [1,30; 1,98], <0,0001 ⁴ 200/1.283 (15,6) vs. 123/1.265 (9,7)	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 2,99 [2,61; 3,41], <0,0001 ⁴ 645/1.283 (50,3) vs. 213/1.265 (16,8)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 19,86 [11,68; 33,78], <0,0001 ⁴ 282/1.283 (22,0) vs. 14/1.265 (1,1)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 36,20 [17,15; 76,39], <0,0001 ⁴ 257/1.283 (20,0) vs. 7/1.265 (0,6)	
Schwerwiegendes UESI: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 4,93 [0,24;102,58], 0,3030 ⁴ 2/1.283 (0,2) vs. 0/1.265 (0,0)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,28 [1,17; 1,41], <0,0001 ⁴ 600/1.283 (46,8) vs. 462/1.265 (36,5)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 1,89 [1,27; 2,81], 0,0016 ⁴ 69/1.283 (5,4) vs. 36/1.265 (2,8)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,99], 0,0007 ⁴ 69/1.283 (5,4) vs. 34/1.265 (2,7)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,49 [7,93; 11,37], <0,0001 ⁴ 1059/1.283 (82,5) vs. 110/1.265 (8,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 61,62 [15,28;248,59], <0,0001 ⁴ 125/1.283 (9,7) vs. 2/1.265 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,68 [1,34;384,42], 0,0307 ⁴ 11/1.283 (0,9) vs. 0/1.265 (0,0)	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	RR: 4,03 [2,10; 7,76], <0,0001 ⁴ 45/1.283 (3,5) vs. 11/1.265 (0,9)	
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 3,94 [0,44; 35,24], 0,2194 ⁴ 4/1.283 (0,3) vs. 1/1.265 (0,1)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 3,62 [1,74; 7,52], 0,0006 ⁴ 33/1283 (2,6) vs. 9/1265 (0,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1.283 (1,1) vs. 4/1.265 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1.283 (1,1) vs. 4/1.265 (0,3)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0340 ⁴ 31/1.283 (2,4) vs. 16/1.265 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	RR: 5,92 [0,71; 49,07], 0,0996 ⁴ 6/1.283 (0,5) vs. 1/1.265 (0,1)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 6,90 [0,85; 56,02], 0,0706 ⁴ 7/1.283 (0,5) vs. 1/1.265 (0,1)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,94 [1,12; 13,94], 0,0332 ⁴ 12/1.283 (0,9) vs. 3/1.265 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,63 [0,70; 9,89], 0,1526 ⁴ 8/1.283 (0,6) vs. 3/1.265 (0,2)	
<p>Datenschnitt: 01.04.2021</p> <p>ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)</p> <p>1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test; 3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben; 4: p-Wert basierend auf Z-Test; 5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht;</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Für die Teilpopulation der Männer liegt keine ausreichende Datengrundlage vor, um Aussagen zum Zusatznutzen gesondert für dieses Patientenkollektiv vorzunehmen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen in der kurativen Therapiesituation des vorliegenden AWG wurden zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts der Studie MONARCH-E für keine der Teilpopulationen statistisch signifikante Effekte beobachtet. Ein Zusatznutzen in der **Nutzendimension Mortalität** für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist der Erfolg eines kurativen Behandlungsansatzes und damit die langfristige Krankheitsfreiheit. Das Auftreten von Rezidiven, wie sie über den Endpunkt IDFS erhoben werden (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom ausgenommen Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache), bedeutet für die Patienten ein Versagen des kurativen Therapieansatzes und geht in vielen Fällen einher mit dem Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und somit in eine nicht mehr heilbare Situation.

Auch abseits des erhöhten Sterberisikos ist die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel. Während Patienten im Frühstadium noch eine vergleichsweise gute Lebensqualität aufweisen, ist die Belastung für die betroffenen Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs beträchtlich [13]. Dies begründet sich einerseits in den auf das Rezidiv unmittelbar folgenden weiteren belastenden therapeutischen Interventionen (z. B. erneute Operation, ggf. Strahlentherapie oder eine weitere systemische Therapie) sowie in der durch das Fortschreiten der Erkrankung zunehmend belastenden Symptomatik.

Der Endpunkt IDFS war der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-E und wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die IDFS-Rezidivrate binäre Analysen durchgeführt.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt IDFS ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit $HR = 0,52$ ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie im Vergleich zur ZVT war demnach um 48% reduziert, also nahezu halbiert.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei Therapie mit einer endokrinen Therapie alleine (HR = 0,74 ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,93]; 0,0102)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 26%.

In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich für beide Teilpopulationen entsprechend konsistente Ergebnisse.

Für den Endpunkt IDFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung. Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Fernmetastasenfreies Überleben

Das Auftreten eines Rezidivs in Form von Fernmetastasen ist für den Patienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis, da ein solches in der Regel den Übergang in eine palliative Therapiesituation darstellt und weitere belastende therapeutische Maßnahmen wie z. B. Chemotherapien nach sich zieht.

Fernmetastasen können – in Abhängigkeit ihrer Lokalisation – zudem zu äußerst belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, darunter z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Dyspnoe bei Lungenmetastasen.

Der Endpunkt DRFS war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E und wurde als Ereigniszeitanalyse sowie als binäre Analyse ausgewertet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,80], 0,0020). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie um 46% reduziert.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs signifikant geringer als bei Therapie mit einer endokrinen Therapie alleine (HR = 0,71 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,92]; 0,0094)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 29%.

In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigten sich für beide Teilpopulationen entsprechend konsistente Ergebnisse.

Für den Endpunkt DRFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung. Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Patientenberichtete Symptomatik (anhand des FACIT-Fatigue und des FACT-ES) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS)

Der patientenberichtete Gesundheitszustand wurde im Rahmen der MONARCH-E-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, EQ-5D) erhoben. Zum Erfassen der patientenberichteten Symptomatik wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue (Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten), welcher das Ausmaß der auftretenden Fatigue misst, sowie des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-ES (Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie), welcher das Auftreten spezifischer Symptome einer endokrinen Therapie erfasst, herangezogen.

Zu den Endpunkten dieser Nutzendimension ist vor dem Hintergrund der adjuvanten Therapiesituation des vorliegenden AWG hervorzuheben, dass – bis zum Auftreten eines Rezidivs – in diesem Stadium der Erkrankung seitens der Brustkrebserkrankung, nicht von einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands auszugehen ist. Der durch die Endpunkte dieser Nutzendimension ermittelte Gesundheitszustand spiegelt demnach vor allem auch die Belastung durch die Therapieregime wider.

Insgesamt zeigen sich für keine der Teilpopulationen in den Endpunkten EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue oder FACT-ES klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand** anhand der Endpunkte EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und FACT-ES für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-B)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der MONARCH-E-Studie anhand des Endpunkts FACT-B (Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebserkrankungen) erhoben. Dieser ist ein häufig benutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebserkrankungen [14]. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Symptomatik durch die Erkrankung, bildet dieser in der Gesamtschau mit

den patientenberichteten Endpunkten zum Gesundheitszustand sowie den unerwünschten Ereignissen auch die Belastung der Patienten durch die Therapie ab.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich im Endpunkt FACT-B klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie über alle Teilpopulationen häufiger auf als unter endokriner Therapie alleine. Dies umfasst für prämenopausale und postmenopausale Patientinnen sowohl statistisch signifikante Effekte in den Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, als auch die statistisch signifikanten Effekte für bestimmte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI). Zu letzteren ergaben sich Effekte aus den Bereichen Diarrhoen, Neutropenien, Infektionen, hepatische Ereignisse, venöse Thromboembolien, interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) bzw. Pneumonitis sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Vor dem Hintergrund, dass Patienten im Verumarm mit Abemaciclib zusätzlich zur endokrinen Therapie eine hochwirksame, weitere zielgerichtete Therapie erhalten haben, ist eine Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse ein erwartbarer Umstand. Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse sollte daher immer auch in der Gesamtschau mit den Wirksamkeitsparametern – insbesondere der deutlichen und signifikanten Vermeidung von Rezidiven in einer kurativen Situation – erfolgen.

Bei allen im Rahmen der Studie MONARCH-E aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um Verträglichkeitssignale, die bereits aus früheren Studien zu Abemaciclib bekannt sind. Entsprechende Hinweise und Empfehlungen zur Behandlung dieser unerwünschten Ereignisse sind der Fachinformation zu Abemaciclib zu entnehmen. Die große Mehrheit der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse ist gut und schnell behandelbar und/oder die Ereignisse treten eher früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für die Gruppe der **prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist das Vermeiden von Rezidiven und damit ein Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes. Dabei zeigt sich für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das Auftreten spezifisch von Fernmetastasen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für eine Therapie mit Abemaciclib. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für prämenopausale Patientinnen um nahezu die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um nahezu ein Viertel.

Für die Nutzendimensionen Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich im Rahmen der Studie MONARCH-E keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT.

Den Vorteilen in der Reduktion der Rezidivrate steht ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse gegenüber. Zum einen treten diese vermehrt früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und/oder sind in der Regel gut therapierbar. Zum anderen wird die Therapie mit Abemaciclib im vorliegenden AWG gemäß Fachinformation nur über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt, sodass eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden und reversiblen unerwünschten Ereignisse angesichts der deutlich höheren Chancen auf langfristige Krankheitsfreiheit durch eine Therapie mit Abemaciclib der patientenrelevante Nutzen bei weitem überwiegt. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die im Rahmen der Studie MONARCH-E aufgetretenen unerwünschten Ereignisse insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate mit den Nachteilen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, die jedoch keinen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, für **prämenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** sowie für **postmenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT.

Für die Teilpopulation der Männer liegt keine ausreichende Datengrundlage vor, um Aussagen zum Zusatznutzen gesondert für dieses Patientenkollektiv vorzunehmen. Ein Zusatznutzen für die Teilpopulation der **Männer** ist daher formal **nicht belegt**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Verzenios[®] ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [1].

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Frauen – getrennt nach Menopausenstatus – und bei Männern im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-3).

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

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod
Morbidität	
Invasives krankheitsfreies Überleben	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache
Fernmetastasenfreies Überleben	Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod jeglicher Ursache
<i>Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand</i>	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Symptomatik FACT-Fatigue	Verlauf und Veränderung zu Baseline
<i>Symptomatik anhand des FACT-ES</i>	
FACT-ES 19	Verlauf und Veränderung zu Baseline
ESS 18	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-B	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse	
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anteil Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Anteil Patienten mit unerwünschtem Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anteil Patienten mit Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse gemäß Präspezifizierung in der Studie	Anteil Patienten mit dem jeweiligen unerwünschten Ereignis
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT gemäß der in der Formatvorlage genannten Anforderungen	Anteil Patienten mit dem jeweiligen unerwünschten Ereignis
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; VAS: Visuelle Analogskala	

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) vom 07.10.2020 die folgenden ZVT für die adjuvante Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko [2]:

Postmenopausale Frauen

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind,

oder

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen

Prämenopausale Frauen

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)

Männer

- Tamoxifen

Der G-BA führt weiterhin aus, dass für postmenopausale Frauen zudem eine Therapie aus initial Tamoxifen gefolgt von Anastrozol oder Exemestan von der ZVT umfasst sei. Eine initiale Therapie mit Exemestan, eine Therapiefolge von initial Tamoxifen gefolgt von Letrozol sowie eine Therapiefolge von initial einem Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen entspreche hingegen nicht einer adäquaten Umsetzung der ZVT. Zudem sei die Therapie von prämenopausalen Patientinnen sowie Männern mit Aromataseinhibitoren nicht von der ZVT umfasst.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie folgt Lilly hinsichtlich der Wahl der ZVT dem G-BA.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

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

Population

Es werden erwachsene Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie infrage kommen: Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich [1]. Als endokrine Therapien kommen z. B. das Antiöstrogen Tamoxifen oder die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol infrage. Die empfohlene Dosis von Anastrozol beträgt 1 mg täglich [3], von Letrozol 2,5 mg täglich [4], von Exemestan täglich 25 mg [5] und von Tamoxifen 20-40 mg täglich [6].

Das Antiöstrogen Fulvestrant ist für die Behandlung des Brustkrebses im Frühstadium nicht zugelassen.

Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 07.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-220; [2]) wurde für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für postmenopausale Frauen ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ein

Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen als ZVT festgelegt. Für prämenopausale Frauen wurde Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als ZVT festgelegt und für Männer ebenfalls Tamoxifen.

Lilly folgt hinsichtlich der Wahl der ZVT dem G-BA.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA [7, 8] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu 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 z. B. von Auftreten von Rezidiven oder von nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

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

Tabelle 4-4 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation nutzenbewertungsrelevanter Studien zusammen.

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

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Andere Karzinome, betroffene Organe und Erkrankungen	Andere Patientenpopulation
Intervention	Adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gemäß Fachinformation	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Intervention
Vergleichstherapie	1) prämenopausale Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) 2) postmenopausale Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder <ul style="list-style-type: none"> • ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen 3) Männer: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen 	Andere Interventionen, andere Kombinationen	Andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	Keine RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Publikationstyp^a	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

a: Das Durchsuchen der Cochrane-Datenbank liefert auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Solche Registereinträge zu relevanten Studien wurden mit den Ergebnissen der Studienregistersuche abgeglichen, darüber hinaus aber auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen, da diesen kein entsprechender Volltext zugrunde liegt.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt über die Suchplattform OVID[®] und wird in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE[®])
- EMBASE[®]
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane)

Für jede Datenbank wird auf Basis der datenbankspezifischen Syntax eine separate, auf die jeweilige Datenbank zugeschnittene Suchstrategie entwickelt. Es werden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die im Zuge der beschriebenen Recherche durchsuchte Cochrane-Datenbank enthält Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Quellen werden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht und zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.2. beschriebenen Kriterien bewertet. Da Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien selbst jedoch keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, werden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen (Ausschlussgrund A7).

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasst die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) sowie EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und erfolgt ohne zeitliche Einschränkung. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zudem werden die Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) sowie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert werden.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasst eine Stichwortsuche nach „Abemaciclib“, „Verzenios“ und „Verzenio“ sowie eine Suche nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgt gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate werden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Tabelle 4-4). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen lassen, werden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen.

Im Anschluss werden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

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 Studie 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
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt einzeln für die drei betrachteten Teilpopulationen Frauen getrennt nach Menopausenstatus und Männer. Folgende Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika zu Baseline werden berücksichtigt:

- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- Region
- ECOG-PS
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Land
- Vorherige Chemotherapie
- Endokrine Therapie zu Beginn
- Initiale pathologische Diagnose
- Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie
- Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie
- Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten bei der initialen Diagnose
- Bewertung der axillären Lymphknoten

- Anzahl der positiven Lymphknoten
- Histopatologisches Grading bei Diagnose
- Tumorstadium bei Erstdiagnose
- Östrogenrezeptorstatus
- Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Antigen Ki (Kiel)-67 (Ki-67)-Zentrallaborergebnisse des nicht behandelten Tumors

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den CSR dargestellten Maßzahlen berichtet. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, IDFS und DRFS werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Zusätzlich werden die p-Werte aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das den Wert 1 umfasst und ein Log-Rank-p-Wert $<0,05$), wird das KI herangezogen.

Für die Endpunkte IDFS sowie DRFS werden ergänzend binäre Analysen durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte (binäre Analysen für IDFS, DRFS sowie unerwünschte Ereignisse) werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das RR, das OR und die ARR nebst zugehörigem 95%-KI und p-Wert basierend auf dem z-Test (RR), bzw. Chi²-Test (OR, ARR) berichtet. Bei einer erwarteten Häufigkeit von weniger als fünf Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm wird der p-Wert mittels exaktem Fisher-Test für ARR und OR berechnet. Im Falle von null Ereignissen in einem Behandlungsarm wird die entsprechende Zelle um 0,5 erhöht, um OR und RR neu zu berechnen. In diesem Fall wird der p-Wert für das OR aus dem exakten Fisher-Test ohne Nullzellenkorrektur und der p-Wert für das RR aus dem z-Test mit Nullzellenkorrektur berechnet. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wird kein Effekt (inklusive 95%-KI und p-Wert) berechnet.

Um den Verlauf und den Unterschied zu Baseline bei stetigen Endpunkten in dem langen und zwischen den Behandlungsarmen kaum variierenden Behandlungs- und Beobachtungszeitraum bestmöglich zu untersuchen, werden MMRM-Analysen durchgeführt. Dazu wird der Verlauf mittels MW und SD zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage-Follow-up, 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und

p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des stetigen Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite) berechnet, zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Endpunkts haben. Zudem wird für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz einschließlich Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib erfolgt separat für die drei betrachteten Teilpopulationen Frauen getrennt nach Menopausenstatus und Männer unter Heranziehen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)
 - Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS)
 - Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand:
 - Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS
 - Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue
 - Symptomatik anhand des FACT-ES
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - FACT-B
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Behandlungsabbruch (mindestens eines der beiden Medikamente) aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – jeweils nach Schweregraden (jeglicher Grad, schwerwiegend, CTCAE-Grad ≥ 3 , CTCAE-Grad < 3):
 - Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl

- Infektionen (SOC)
- Diarrhoe (PT)
- Hepatische Ereignisse
- Venöse Thromboembolie
- ILD/Pneumonitis
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Zusätzlich werden bei den unerwünschten Ereignissen die Systemorganklassen (SOC) und/oder Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) für die häufig auftretenden unerwünschten Ereignisse Analysen der folgenden Kategorien dargestellt: unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$ Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen) sowie Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse. Ferner werden zusätzlich Analysen für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt, sofern mindestens zehn Patienten mit Ereignis und $\geq 1\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm vorliegen.

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E für das in diesem Dossier beschriebene AWG. Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [15-18].

Gerade bei Erkrankungen mit niedriger Mortalität oder auch im adjuvanten Setting sind für die Bestimmung des Gesamtüberlebens jedoch lange Nachbeobachtungszeiten nötig, sodass dieser Endpunkt unter Umständen erst nach vielen Jahren erreicht und dadurch sehr anfällig gegenüber Verzerrungsaspekten wird. Verzerrungseffekte können sich z. B. durch andere Erkrankungen des Patienten oder nicht krebsbedingte Todesfälle ergeben. Häufig erleiden die Patienten vor dem Tod einen Krankheitsprogress, oder sie erhalten eine weitere Therapie, die den Endpunkt beeinflusst und zu dessen Verzerrung führen kann [17, 19, 20]. Somit ist gerade in adjuvanten Studien die eindeutige Quantifizierung des Effekts der Studienmedikation durch die oben

genannten Verzerrungsaspekte erschwert und die Aussagekraft insbesondere zu einem vergleichsweise frühen, nicht präspezifizierten Erhebungszeitpunkt eingeschränkt.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)

Die Patienten im vorliegenden AWG – adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko – werden mit einem kurativen Ansatz behandelt, somit stellt die Progression der Erkrankung in Form von Rezidiven grundsätzlich ein patientenrelevantes Ereignis dar, wie auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 07.10.2020 bestätigte [2]. Auch in früheren Verfahren im adjuvanten Setting erklärte der G-BA: „Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.“ [21-23].

Das wichtigste Therapieziel in der kurativen Situation ist die Heilung der Patienten. Bei der Patientenpopulation im vorliegenden AWG handelt es sich um Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko. Ziel der adjuvanten Behandlung dieser Patienten ist es, Rezidive komplett zu vermeiden oder zumindest so lange wie möglich hinauszuzögern und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern. Das Auftreten von Rezidiven führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst, sondern vor allem auch zu weiteren belastenden Therapien für den Patienten (erneute Operation, ggf. Strahlentherapie oder eine weitere systemische Therapie) [24-26]. Als Folge eines Wiederauftretens der Erkrankung kann sich der Gesundheitszustand verschlechtern und die Lebensqualität des Patienten kann beeinträchtigt sein [27-29]. Daher sind alle Rezidivereignisse als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie MONARCH-E wurde IDFS als primärer Endpunkt erhoben [30]. Die Ereignisse, die den Endpunkt IDFS definieren, sind Teil der Definition eines krankheitsfreien Überlebens. Der Endpunkt IDFS ist der Zeitraum, währenddessen keine invasive Erkrankung auftritt, definiert durch die Standardised Definitions for Efficacy End Points (STEEP)-Kriterien [31], also die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs) und Tod jedweder Ursache. Eine separate Erhebung erfolgte in der MONARCH-E-Studie für lokale und regionale Brustkrebsrezidive sowie für Fernrezidive. IDFS schließt duktales Carcinoma in situ (DCIS) als Ereignis nicht mit ein, da die Darstellung von DCIS als Endpunkt vor allem im Rahmen von Studien mit Patienten, die nur ein geringes Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung aufweisen, als sinnvoll erachtet wird [31].

Wie vom G-BA in verschiedenen Bewertungen für das entsprechende AWG im Frühstadium der Erkrankung beschrieben, bedeutet ein Rezidiv grundsätzlich in der Konsequenz, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs wurde als patientenrelevanter Endpunkt bewertet und die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar [22, 23]. Entsprechend einem Panel von Brustkrebsexperten, die das STEEP-System

entwickelt haben, stellt ein Fernrezidiv eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die stark mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert [31]. Die Analyse des IDFS erfolgt gemäß Studienprotokoll als Ereigniszeitanalyse. Im Versorgungsalltag spielt es nicht nur eine Rolle, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch, wann dieses auftritt. Die S3-Leitlinie besagt, dass sog. „frühe“ Rezidive (<2 Jahre) in einem geringeren Maße geheilt werden können und mit einer höheren Zweitrezidiv- bzw. Fernmetastasierungsrate korrelieren [25]. Allgemein lässt sich feststellen, dass das Risiko an Brustkrebs zu versterben umso höher ist, je früher ein Rezidiv auftritt [32]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) wurde von verschiedenen Fachgesellschaften bestätigt, dass der Zeitpunkt des Rezidivs eine wichtige Rolle spielt und mittels Ereigniszeitanalysen adäquat abgebildet werden kann [33]. Zu dem kombinierten Endpunkt IDFS werden im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ergänzend auch die Teilkomponenten sowie die IDFS-Rezidivrate dargestellt.

Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS)

Das Auftreten eines Rezidivs in Form von Fernmetastasen ist für den Patienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis. Während bei frühzeitiger Entdeckung lokale bzw. lokoregionale Rezidive in 50–70% der Fälle mit kurativer Zielsetzung behandelt werden können [25], stellen Fernmetastasen in der Regel den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar und ziehen weitere belastende therapeutische Maßnahmen nach sich. Trotz effektiver Primärtherapie bzw. adjuvanter Therapie treten bei ca. 20% aller Patientinnen Fernmetastasen auf [34]. Fernmetastasen können – entsprechend ihrer Lokalisation – zu belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei Metastasen des ZNS oder Dyspnoe bei Lungenmetastasen [25]. Jedoch werden die Patienten nicht nur durch krankheitsassoziierte Symptome dramatisch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, sondern vor allem auch durch weitere belastende Therapien mit den entsprechenden Nebenwirkungen, insbesondere bei einer Chemotherapie, der sie sich aussetzen müssen. Letztendlich handelt es sich hier nur noch um palliative Therapien – ohne Aussicht auf Heilung – mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern [25, 34]. Schließlich führt die metastasierte Erkrankung zu einer sich immer weiter verschlechternden Lebensqualität der Patienten [13, 35, 36], daher ist das Vermeiden von Fernrezidiven in jedem Fall patientenrelevant.

Die Darstellung von DRFS erfolgt als Ereigniszeitanalyse und trägt damit der Tatsache Rechnung, dass es für den Patienten nicht nur relevant ist, ob ein Fernrezidiv auftritt, sondern auch, wann dieses auftritt. Eine Ereigniszeitanalyse ist daher eine adäquate Analyse [31, 37]. Je später der Übergang in eine palliative Therapiesituation – bedingt durch das Auftreten einer Fernmetastase – erfolgt, umso länger kann der Patient ein normales Leben führen und seine Lebensqualität erhalten. Ergänzend wird im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die DRFS-Rezidivrate dargestellt.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Um die Dokumentation des Gesundheitszustands zu unterstützen, wurde außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelte Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen und auf 5 Ebenen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-Five-Level Questionnaire, EQ-5D-5L) herangezogen. Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustands [38]. Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz [38-40]. Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert [41-44]. 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. Aufgrund dessen, dass zu Beginn der Therapie häufiger Nebenwirkungen auftreten als im weiteren Verlauf und ein Einfluss auf die Lebensqualität wahrscheinlich ist, wird als Analysemethode die Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analysen verwendet. Hierdurch wird gewährleistet, dass systematische Veränderungen über die Zeit berücksichtigt werden können.

Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue

Bei einer Fatigue handelt es sich um ein chronisches Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom. Viele Patienten fühlen sich körperlich schwach, andere Patienten wiederum fühlen sich psychisch erschöpft. Eine Fatigue kann sowohl eine Folge der Krebserkrankung selbst sein als auch eine Nebenwirkung der Therapie. Die betroffenen Patienten können durch die Fatigue im Alltag stark eingeschränkt sein, was sehr belastend für die Patienten ist [45, 46].

Da unter einer adjuvanten Therapie mit Abemaciclib Fatigue auftreten kann, wurde in der Studie der FACIT-Fatigue-Fragebogen verwendet [47]. Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Krebspatienten entwickelt wurde [47, 48]. Die FACIT-Fatigue-Skala umfasst 13 Items, die die Intensität der Fatigue während üblicher Tagesaktivitäten sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue abfragen. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde bereits im Rahmen verschiedener Studien mit Brustkrebspatienten zur Erfassung der Fatigue verwendet [49-53].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine MMRM-Analyse für die Veränderung zu Baseline für die FACIT-Fatigue-Skala sowie ergänzend für die einzelnen Elemente durchgeführt.

Symptomatik anhand des FACT-ES

Die Patienten im vorliegenden AWG weisen ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom auf und erhalten daher neben dem zbAM Abemaciclib eine endokrine Therapie. Je nach Menopausenstatus werden hierfür spezifisch wirkende Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) oder Antiöstrogene wie Tamoxifen eingesetzt [2, 25, 34]. Aromatasehemmer stoppen die Östrogenbildung nach den Wechseljahren und gehen häufig mit Wechseljahrbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Übelkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme und depressive Verstimmungen), Myalgien, Arthralgien oder einer verringerten Knochendichte einher [3-5, 54]. Das Antiöstrogen Tamoxifen blockiert die Wirkung des Östrogens auf die Tumorzellen und kann ebenso mit typischen Wechseljahrbeschwerden sowie mit einer Endometriumhyperplasie und selten auch mit Gebärmutterkrebs einhergehen [6, 54].

Mit Hilfe des FACT-ES-Fragebogens lassen sich spezifische Symptome einer endokrinen Therapie erfassen. Dieser Fragebogen wurde für die gemeinsame Anwendung mit FACT-B entwickelt [55]. Für den Fragebogen FACT-ES wird eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität und gute psychometrische Eigenschaften zur Bewertung der Symptomatik bei Brustkrebspatienten beschrieben [56, 57].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der FACT-ES mit 19 Items, Version 4.0 verwendet [55]. Neben der Darstellung des Gesamtscores wird der Teilscore Endocrine Symptom Scale (ESS) 18 dargestellt, welcher um die letzte Frage reduziert wird.

Es werden MMRM-Analysen für die Veränderungen zu Baseline für die FACT-ES 19 und die ESS 18-Subskalen durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Brustkrebs wird eine große Bedeutung zugemessen [25, 34]. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt; eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden und zählt sowohl gemäß Arzneimittelnutzenverordnung als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden [58, 59]. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie MONARCH-E werden für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die entsprechenden Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens FACT-B analysiert.

FACT-B

Der patientenberichtete Fragebogen FACT-B ist ein modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus dem onkologischen Kernfragebogen FACT-G (Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer

Kernfragebogen, FACT-General), der um ein brustkrebspezifisches Modul, die mammakarzinomspezifische Subskala (Breast Cancer Subscale, BCS) erweitert wurde. Der Kernfragebogen FACT-G umfasst die vier Subskalen Emotionales Wohlbefinden (EWB), Körperliches Wohlbefinden (PWB), Soziales / Familiäres Wohlbefinden (SWB) sowie Funktionales Wohlbefinden (FWB) und besteht aus 27 Fragen. Das brustkrebspezifische Modul BCS umfasst 10 brustkrebspezifische Fragen [60].

Der FACT-B ist ein häufig genutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten [14]. Die in der Studie MONARCH-E verwendete Version 4 des FACT-B-Fragebogens wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs als validiert angesehen; dies entspricht sowohl der Einschätzung des IQWiG in früheren Nutzenbewertungsverfahren [61-63] als auch der Einschätzung des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptierte [23, 64, 65].

Neben dem FACT-B-Gesamtscore werden im Rahmen dieser Nutzenbewertung ergänzend auch die Sub-/Teilskalen FACT-G, Trial Outcome Index (TOI), BCS, PWB; SWB, EWB sowie FWB dargestellt. Dabei werden die Veränderungen der Skalen zu Baseline mittels MMRM-Analysen untersucht und dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP], International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erstellt [66]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss [66]. 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 [67]. 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 [59].

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß den Anforderungen der Formatvorlage und der im Studienprotokoll präspezifizierten [68] und im CSR beschriebenen [30] unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Diese umfassen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3
- Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad < 3
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (Gesamtraten)
- UESI – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 , unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad < 3):
 - Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl
 - Infektionen (SOC)
 - Diarrhoe (PT)
 - Hepatische Ereignisse (Customized MedDRA Query, CMQ)
 - Venöse Thromboembolie (CMQ)
 - ILD/Pneumonitis (Standardised MedDRA Query, SMQ)
 - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3 wird lediglich eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen:

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

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

In den jeweiligen Kategorien werden Responderanalysen von Patienten mit Ereignis innerhalb des Beobachtungszeitraums für unerwünschte Ereignisse (Beginn der Therapie bis Ende der Behandlung plus 30 Tage) durchgeführt. Die Bewertung unerwünschter Ereignisse erfolgt nach der oben genannten Methodik zu dichotomen Endpunkten.

Datenschnitt

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird der Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer herangezogen. Falls inhaltliche Gründe dagegen sprechen oder aus der Darstellung von Datenschnitten zu früheren Zeitpunkten ein Informationsgewinn erwächst, wird dies in Abschnitt 4.3.1.2 begründet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für das AWG vorliegt.

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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 bezüglich der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

Es wird eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Umsetzung der ZVT vorgelegt. Diese Sensitivitätsanalyse umfasst – zusätzlich zu den Patienten, die über den Behandlungszeitraum eine ZVT-konforme Therapiefolge erhalten haben (Zielpopulation) – alle Patienten, die initial eine der ZVT-konformen Therapien erhielten, jedoch im Behandlungsverlauf zu einer Therapie wechselten, die nicht von der jeweiligen ZVT umfasst ist oder auch nicht durch die entsprechende Zulassung abgedeckt ist.

Diese Sensitivitätsanalyse wird sowohl für prä- als auch für postmenopausale Patientinnen sowie für die Männer zur Überprüfung der Robustheit der Effekte in den jeweiligen Populationen in Anhang 4-G vorgelegt. Subgruppenanalysen wurden für die Sensitivitätsanalyse nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

In der Studie MONARCH-E waren a priori Subgruppenanalysen geplant. Die Subgruppenanalysen umfassen die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung:

- Vorherige Chemotherapie (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie)
- Region (Nordamerika/Europa vs. Asien vs. andere)
- Menopausenstatus (prämenopausale vs. postmenopausale Patientinnen und Männer)

Die Subgruppenanalyse nach Menopausenstatus wird nicht durchgeführt, da die Studienpopulation (gemäß Beratungsgespräch [2]) getrennt nach Menopausenstatus (erhoben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) und Geschlecht betrachtet wird.

Desweiteren waren die nachfolgend aufgeführten Subgruppen präspezifiziert:

- Primärtumorgröße (<20 mm vs. ≥20 bis <50 mm vs. ≥50 mm) (gemäß pathologischer Messung nach definitiver Operation)
- Anzahl betroffener Lymphknoten (0-3 vs. 4-9 vs. ≥10)
- Tumorstadium (IIA vs. IIB vs. IIIA vs. IIIB vs. IIIC)
- Tumorgrading (G1 vs. G2 vs. G3 vs. GX)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Ethnizität (weiß, asiatisch, andere)
- Endokrine Therapie zu Beginn (Tamoxifen vs. Aromatase-Inhibitor)

Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen (Stratifizierungsfaktoren mit

Ausnahme des Menopausenstatus sowie präspezifizierte Subgruppen) post-hoc ebenfalls für alle weiteren Endpunkte analysiert.

Zusätzlich wird entsprechend dem CSR eine Subgruppenanalyse nach

- ECOG-PS (0 vs. 1)

durchgeführt.

Die Wahl der Trennpunkte entspricht der Präspezifizierung.

Insbesondere werden dadurch wie gefordert mögliche Effektmodifikatoren durch das Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte untersucht. Die ebenfalls geforderte Untersuchung der Subgruppe Geschlecht entfällt, da Männer und Frauen in getrennten Populationen betrachtet werden.

Statistische Methodik

Gemäß der Vorgabe des IQWiG wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patienten umfasst und mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind, da sonst die Aussagekraft zu sehr eingeschränkt ist.

Auf Basis von Interaktionstests werden potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Dabei wurde der Faktor Subgruppe und der Interaktionsterm (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) in das jeweilige Modell (siehe Abschnitt 4.2.5.2) eingeschlossen und separat für jeden Faktor untersucht.

Die p-Werte des entsprechenden Interaktionsterms werden tabellarisch aufgeführt. Liegt ein Wert bei $<0,05$ wird von einem möglichen differenziellen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen und die Analyse für alle Ausprägungen der Subgruppe dargestellt und deren Relevanz diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MONARCH-E (I3Y-MC-JPCF)	ja	ja	laufend	Die Behandlungsdauer mit Abemaciclib beträgt bis zu 2 Jahre Es ist eine Beobachtungszeit von 10 Jahren vorgesehen, die Studie läuft noch. Bisherige Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • Erste Interim-IDFS-Analyse am 27.09.2019 • Zweite Interim-IDFS-Analyse am 16.03.2020 • Finale IDFS-Analyse am 08.07.2020 • Post-hoc Datenschnitt zur Interimanalyse zum Gesamtüberleben am 01.04.2021 	Abemaciclib (2 x täglich 150 mg) plus endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie
ADAPTlate (WSG-AM11)	nein	nein	laufend	Die geplante Behandlungsdauer mit Abemaciclib beträgt 2 Jahre. Anschließend 1-4 jährige Follow-up Phase unter endokriner Therapie. Bislang kein Studienbericht vorliegend. Die Studie läuft noch	Abemaciclib (2 x täglich 150 mg) plus endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie
POETIC-A (ICRCTSU/2019/10068)	nein	nein	laufend	Die Behandlungsdauer mit Abemaciclib beträgt bis zu 2 Jahre. Bislang kein Studienbericht vorliegend. Die Studie läuft noch.	Abemaciclib (2 x täglich 150 mg) plus endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie
Abkürzungen: IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus					

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

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand 28.02.2022.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ADAPTlate (WSG-AM11)	Keine Ergebnisse verfügbar
POETIC-A (ICRCTSU/2019/10068)	Keine Ergebnisse verfügbar
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 28.02.2022 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zbAM Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese ergab insgesamt 625 Treffer. Nach Ausschluss von 190 Duplikaten wurden 435 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Auf Ebene der Abstracts wurden 429 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Sechs Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet und davon drei Volltexte eingeschlossen. Diesen liegt eine Studie zugrunde (Abbildung 1).

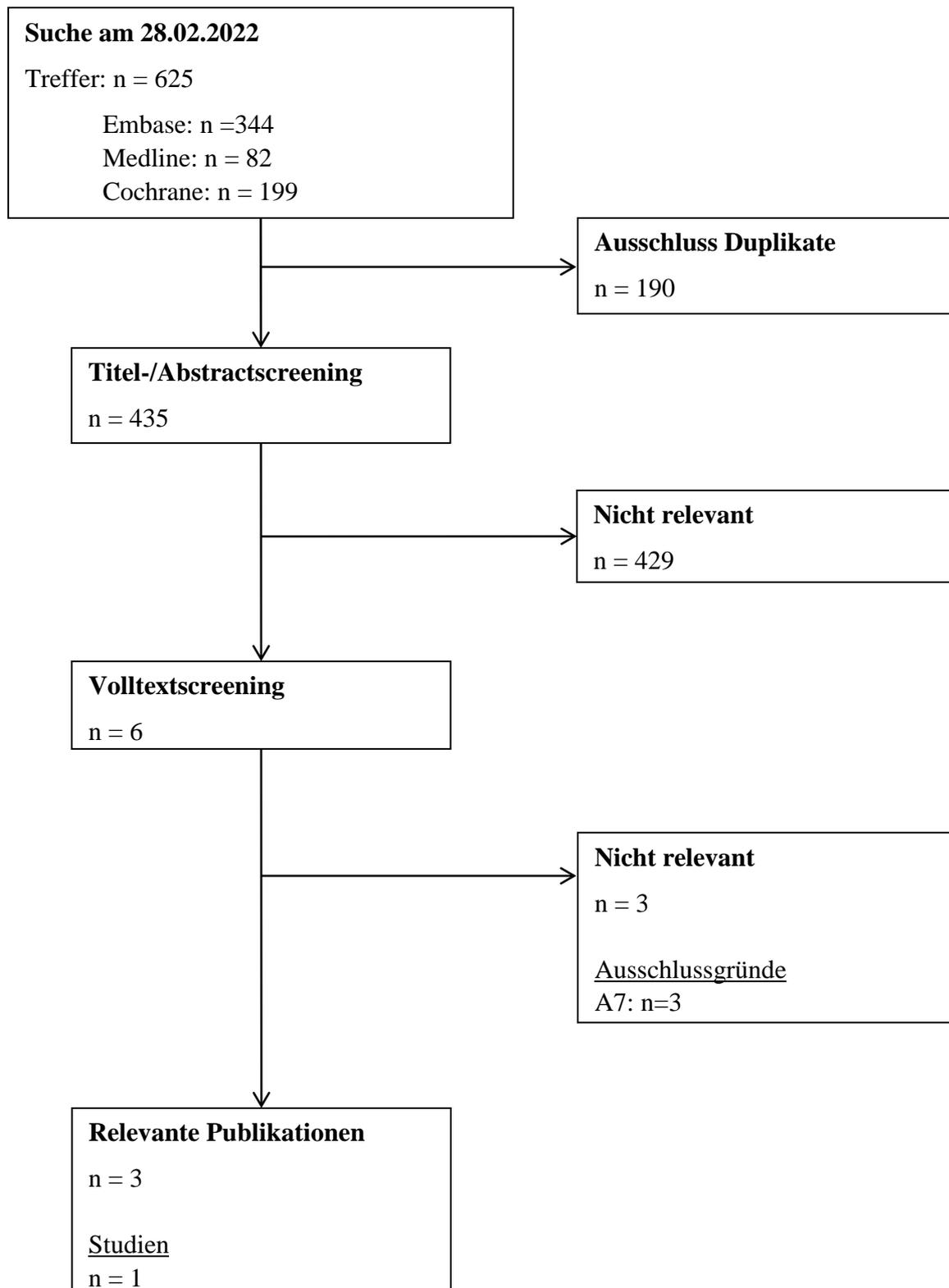


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medica Database; n: Anzahl Patienten

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der systematischen Literaturrecherche als relevant bewertet: Harbeck et al. 2021 [69], Johnston et al. 2020 [70] und Royce et al. 2022 [71].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
MONARCH -E (I3Y-MC- JPCF)	Clinicaltrials.gov (NCT03155997) [72, 73] EU-CTR (2016-004362-26) [74, 75] WHO-ICTRP (CTRI/2017/10/010017) [76] WHO-ICTRP (EUCTR2016-004362-26- DE) [77] WHO-ICTRP (JPRN-JapicCTI-173668) [78] WHO-ICTRP (NCT03155997) [79]	Ja	Ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p>				

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 28.02.2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Im Zuge der Suche auf der Internetseite des G-BA, welche die Suchtermini „Abemaciclib“, „Verzenios“, „Verzenio“, „MONARCH-E“, „MONARCHE“, „ADAPTlate“, „POETIC-A“ sowie die jeweiligen Studienidentifikationsnummern dieser Studien beinhaltet, konnte kein Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib im AWG oder weiterführende Informationen zu nutzenbewertungsrelevanten Studien identifiziert werden.

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

Der Stand der Information ist der 01.03.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MONARCH-E (I3Y-MC-JPCF)	ja	ja	nein	Ja [30]	Ja [72-79]	Ja [69-71]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MONARCH-E	RCT, multizentrisch, offen, parallel, Randomisierungsverhältnis 1:1, Phase-III-Studie	Erwachsene Patient/innen mit hohem Rezidivrisiko, Nodal-positivem, frühem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Abemaciclib+ endokrine Therapie; (n = 2.808) endokrine Therapie (n = 2.829) <u>Davon Kohorte 1:</u> Abemaciclib+ endokrine Therapie; (n = 2.555) endokrine Therapie (n = 2.565)	Screening: 3-6 Monate <u>Behandlung:</u> erfolgte 2 Jahre lang (Studienbehandlungszeitraum) oder bis zur objektiven Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie, Schwangerschaft, oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patient oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach Behandlungsabbruch, danach alle 6 Monate bis zum Ende von Jahr 5, ab Jahr 6 einmal jährlich bis Jahr 10 oder Studienende. Geplant sind 4 Datenschnitte: - Die erste (interim) IDFS-Analyse (nach 195 IDFS-Ereignissen) erfolgte am 27.09.2019 - Zweite (interim) IDFS-Analyse (nach 293 IDFS-Ereignissen) 16.03.2020	Start: 12.07.2017 Studienende: Studie läuft noch Insgesamt nahmen 611 Zentren in 38 Ländern teil	<u>Primärer Endpunkt:</u> Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS), Gesamtüberleben <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<ul style="list-style-type: none"> - Finale IDFS-Analyse (nach 390 IDFS-Ereignissen) 08.07.2020 Von den Zulassungsbehörden geforderter weiterer Datenschnitt 01.04.2021 (erste Interim-analyse zum Gesamtüberleben) - Zweite (interim) Analyse zum Gesamtüberleben 2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse - Dritte (interim) Analyse zum Gesamtüberleben 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse - Finale Analyse zum Gesamtüberleben (nach 650 entsprechenden Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt) <p>Basis für die Analysen des vorliegenden Dossiers ist der von den Zulassungsbehörden</p>		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				post-hoc geforderte Datenschnitt (mit Interim-analyse zum Gesamtüberleben bezeichneter Datenschnitt) vom 01.04.2021		
Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; n: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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

Studie	Abemaciclib+ endokrine Therapie	Endokrine Therapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MONARCH-E	150 mg oral zweimal täglich, mind. 6 Stunden zwischen den Dosen Standard adjuvante endokrine Therapie	adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalen Standards (siehe folgende Tabelle)	<u>Behandlung:</u> erfolgte 2 Jahre lang (Studienbehandlungszeitraum) oder bis zur objektiven Krankheitsprogression, Einschluss in eine andere klinische Studie, Schwangerschaft oder Entscheidung des Therapieabbruchs durch Prüfarzt, Patient oder Sponsor. <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach Behandlungsabbruch, danach alle 6 Monate bis zum Ende von Jahr 5, ab Jahr 6 einmal jährlich bis Jahr 10 oder Studienende.
Abkürzungen: mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Die in der Studie MONARCH-E verabreichten endokrinen initialen Therapien bzw. sequenziellen Therapien stimmen aufgrund der Therapiemöglichkeiten der Prüfarzte nur teilweise mit der ZVT überein. Für das vorliegende Dossier werden daher für die jeweiligen Teilpopulationen der Studie MONARCH-E (Kohorte 1) die Patienten herangezogen, deren Therapiefolge grundsätzlich der vom G-BA vergebenen ZVT entspricht. Die Bezeichnungen, ITT-Population bzw. Safety-Population, sind dabei an die entsprechenden Populationen auf Studienebene angelehnt. In der ITT-Population wurde der Behandlungsarm der Patienten gemäß ihrer Randomisierung gewertet, während in der Safety-Population die Zuordnung gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung erfolgte.

Nicht berücksichtigt wurden dabei Patienten, die mit einer der oben genannten, nicht für die jeweilige Population von der ZVT umfassten Therapiesequenzen oder Wirkstoffen behandelt wurden: postmenopausale Patientinnen mit einer initialen Therapie mit Exemestan, einer Therapiefolge von initial Tamoxifen gefolgt von Letrozol oder einer Therapiefolge von initial einem Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen. Nicht berücksichtigt wurden außerdem prämenopausale Patientinnen oder Männer mit einer Therapie mit Aromataseinhibitoren.

Im Anhang 4-G werden Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die alle Patienten umfassen, die initial eine mit der ZVT konforme Therapie erhielten, jedoch im Behandlungsverlauf zu einer Therapie wechselten, die nicht von der jeweiligen ZVT umfasst war.

Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET1 (N=553)	ET1 (N=535)
Behandlungsdauer²		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib Median Q1 - Q3	102,86 97,14 - 103,14	-
Behandlungsdauer mit ET Median Q1 - Q3	103,00 100,14 - 103,29	102,86 99,29 - 103,14
Beobachtungsdauer nach Endpunkten³		
Gesamtüberleben ⁴ Q1 [95%-KI] Median [95%-KI] Q3 [95%-KI]	24,49 [23,93; 24,66] 28,01 [27,22; 29,16] 32,98 [31,63; 34,13]	24,46 [23,77; 24,66] 27,62 [26,30; 28,41] 33,17 [31,79; 34,32]
IDFS ⁴ Q1 [95%-KI] Median [95%-KI] Q3 [95%-KI]	24,46 [23,74; 24,66] 27,85 [26,93; 28,87] 32,55 [31,23; 33,90]	24,59 [23,80; 24,66] 27,85 [26,53; 29,06] 33,34 [31,73; 34,95]
EQ-5D VAS Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,76 (0,03 - 37,74) 7,50 (23,15 - 30,64)	24,71 (0,03 - 38,47) 9,60 (21,04 - 30,64)
FACIT-Fatigue Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,74 (0,03 - 37,74) 7,53 (23,11 - 30,64)	24,71 (0,03 - 38,47) 9,27 (21,37 - 30,64)
FACT-ES Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,76 (0,03 - 37,74) 7,17 (23,47 - 30,64)	24,76 (0,03 - 38,47) 9,21 (21,44 - 30,64)
FACT-B Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,76 (0,03 - 37,74) 7,33 (23,31 - 30,64)	24,76 (0,03 - 38,47) 9,27 (21,37 - 30,64)
Unerwünschte Ereignisse Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,66 (1,02 - 27,95) 1,22 (23,54 - 24,76)	24,66 (1,02 - 26,07) 1,61 (23,11 - 24,72)

	Abemaciclib+ET1 (N=553)	ET1 (N=535)
Datenschnitt: 01.04.2021, Safety-Population (Kohorte 1)		
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen		
2: In Wochen		
3: In Monaten		
4: Beim Gesamtüberleben sowie IDFS wurde die ITT-Population betrachtet		
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N=1.283)	ET¹ (N=1.265)
Behandlungsdauer²		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib Median Q1 - Q3	102,43 50,57 - 103,14	-
Behandlungsdauer mit ET Median Q1 - Q3	103,00 99,14 - 103,43	103,00 100,71 - 103,29
Beobachtungsdauer nach Endpunkten³		
Gesamtüberleben ⁴ Q1 [95%-KI] Median [95%-KI] Q3 [95%-KI]	24,62 [24,33; 24,69] 28,14 [27,65; 28,80] 33,01 [32,02; 33,60]	24,66 [24,53; 24,69] 28,54 [27,88; 29,23] 33,24 [32,48; 33,86]
IDFS ⁴ Q1 [95%-KI] Median [95%-KI] Q3 [95%-KI]	24,62 [24,20; 24,69] 28,14 [27,65; 28,77] 32,94 [31,86; 33,57]	24,66 [24,59; 24,69] 28,37 [27,75; 29,23] 33,21 [32,12; 33,83]
EQ-5D VAS Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,74 (0,03 - 38,24) 11,90 (18,67 - 30,58)	24,76 (0,03 - 38,96) 7,55 (23,03 - 30,58)
FACIT-Fatigue Median (Min - Max) Interquartilrange (Q1 - Q3)	24,72 (0,03 - 38,24) 12,30 (18,25 - 30,54)	24,76 (0,03 - 38,96) 8,86 (21,70 - 30,56)

	Abemaciclib+ET¹ (N=1.283)	ET¹ (N=1.265)
FACT-ES		
Median (Min - Max)	24,76 (0,03 - 38,24)	24,79 (0,03 - 38,96)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	11,90 (18,67 - 30,58)	7,43 (23,18 - 30,61)
FACT-B		
Median (Min - Max)	24,76 (0,03 - 38,24)	24,79 (0,03 - 38,96)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	11,87 (18,71 - 30,58)	7,41 (23,19 - 30,61)
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min - Max)	24,66 (1,02 - 28,41)	24,69 (1,02 - 35,70)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	1,55 (23,24 - 24,79)	1,15 (23,61 - 24,76)
Datenschnitt: 01.04.2021, Safety-Population (Kohorte 1)		
1: gemäß ZVT des G-BA: Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen		
2: In Wochen		
3: In Monaten		
4: Beim Gesamtüberleben sowie IDFS wurde die ITT-Population betrachtet		
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, Männer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N=10)	ET¹ (N=9)
Behandlungsdauer²		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib	101,86	-
Median	55,86 - 103,29	
Q1 - Q3		
Behandlungsdauer mit ET	102,72	102,71
Median	67,57 - 103,71	102,29 - 103,71
Q1 - Q3		
Beobachtungsdauer nach Endpunkten³		
Gesamtüberleben ⁴		
Q1 [95%-KI]	24,12 [22,85; 26,73]	22,92 [16,83, 24,89]
Median [95%-KI]	25,81 [22,85; 32,61]	24,89 [16,83, 31,27]
Q3 [95%-KI]	31,78 [24,82; NE]	26,93 [24,79, NE]

	Abemaciclib+ET¹ (N=10)	ET¹ (N=9)
IDFS⁴		
Q1 [95%-KI]	24,12 [22,85; 26,73]	24.79 [15.98, 24.89]
Median [95%-KI]	25,81 [22,85; 32,61]	24.89 [15.98, 31.27]
Q3 [95%-KI]	31,78 [24,82; NE]	31.27 [24.79, NE]
EQ-5D VAS		
Median (Min - Max)	20,86 (11,74 - 36,53)	24.79 (17.92 - 31.20)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	8,32 (16,80 - 25,12)	3.95 (23.62 - 27.57)
FACIT-Fatigue		
Median (Min - Max)	20,86 (11,74 - 36,53)	24.79 (17.92 - 31.20)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	8,32 (16,80 - 25,12)	3.95 (23.62 - 27.57)
FACT-ES		
Median (Min - Max)	20,86 (11,74 - 36,53)	24.79 (17.92 - 31.20)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	8,32 (16,80 - 25,12)	3.95 (23.62 - 27.57)
FACT-B		
Median (Min - Max)	20,86 (11,74 - 36,53)	24.79 (17.92 - 31.20)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	8,32 (16,80 - 25,12)	3.95 (23.62 - 27.57)
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min - Max)	24,64 (3,25 - 25,05)	24.62 (16.83 - 25.02)
Interquartilrange (Q1 - Q3)	8,91 (15,95 - 24,85)	1.32 (23.54 - 24.85)
Datenschnitt: 01.04.2021, Safety-Population (Kohorte 1)		
1: gemäß ZVT des G-BA: Männer: Tamoxifen		
2: In Wochen		
3: In Monaten		
4: Beim Gesamtüberleben sowie IDFS wurde die ITT-Population betrachtet		
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Alter, Jahre, n	553	535	1.088
Mittelwert (SD)	43,5 (6,2)	43,4 (6,2)	43,5 (6,2)
Median (Min - Max)	44,0 (23-57)	44,0 (24-59)	44,0 (23-59)
Altersgruppen, n (%)	553	535	1.088

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
<40 Jahre	124 (22,4)	134 (25,0)	258 (23,7)
≥40 bis <50 Jahre	333 (60,2)	319 (59,6)	652 (59,9)
≥50 bis <60 Jahre	96 (17,4)	82 (15,3)	178 (16,4)
<65 Jahre	553 (100,0)	535 (100,0)	1.088 (100,0)
≥60 bis <70 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥70 bis <80 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥80 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	541	525	1.066
Amerikanische Ureinwohner / indigene Bevölkerung Alaskas	9 (1,7)	9 (1,7)	18 (1,7)
Asiatisch	199 (36,8)	180 (34,3)	379 (35,6)
Schwarz / afro-amerikanisch	6 (1,1)	7 (1,3)	13 (1,2)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Weiß/kaukasisch	323 (59,7)	324 (61,7)	647 (60,7)
Multiple	4 (0,7)	4 (0,8)	8 (0,8)
Fehlend	12	10	22
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)²	33	28	61
Hispanisch / Latino	3 (9,1)	2 (7,1)	5 (8,2)
Nicht hispanisch / Latino	30 (90,9)	26 (92,9)	56 (91,8)
Fehlend	0	0	0
Region, n (%)	553	535	1.088
Nordamerika / Europa	252 (45,6)	233 (43,6)	485 (44,6)
Asien	168 (30,4)	166 (31,0)	334 (30,7)
Andere	133 (24,1)	136 (25,4)	269 (24,7)
ECOG-PS, n (%)	553	535	1.088
0	496 (89,7)	480 (89,7)	976 (89,7)
1	57 (10,3)	55 (10,3)	112 (10,3)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0	0	0
Gewicht, kg, n	550	533	1.083
Mittelwert (SD)	68,2 (15,5)	68,5 (16,3)	68,3 (15,9)
Median (Min - Max)	65,5 (40,0-165,2)	66,0 (38,0-153,2)	65,6 (38,0-165,2)
BMI (kg/m²), n	543	530	1.073
Mittelwert (SD)	25,9 (5,6)	26,0 (5,9)	26,0 (5,8)
Median (Min - Max)	25,0 (16,1-54,6)	24,9 (16,3-65,3)	25,0 (16,1-65,3)
<18,5	19 (3,5)	18 (3,4)	37 (3,4)
≥18,5 bis <25	250 (46,0)	253 (47,7)	503 (46,9)
≥25 bis <30	172 (31,7)	149 (28,1)	321 (29,9)
≥30	102 (18,8)	110 (20,8)	212 (19,8)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Fehlend	10	5	15
Land, n (%)	553	535	1.088
Argentinien	12 (2,2)	14 (2,6)	26 (2,4)
Australien	12 (2,2)	12 (2,2)	24 (2,2)
Belgien	3 (0,5)	5 (0,9)	8 (0,7)
Brasilien	25 (4,5)	29 (5,4)	54 (5,0)
China	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Dänemark	19 (3,4)	17 (3,2)	36 (3,3)
Deutschland	47 (8,5)	40 (7,5)	87 (8,0)
Finnland	13 (2,4)	16 (3,0)	29 (2,7)
Frankreich	31 (5,6)	30 (5,6)	61 (5,6)
Griechenland	13 (2,4)	15 (2,8)	28 (2,6)
Großbritannien	23 (4,2)	16 (3,0)	39 (3,6)
Hongkong	3 (0,5)	3 (0,6)	6 (0,6)
Indien	21 (3,8)	12 (2,2)	33 (3,0)
Israel	5 (0,9)	1 (0,2)	6 (0,6)
Italien	4 (0,7)	2 (0,4)	6 (0,6)
Japan	80 (14,5)	80 (15,0)	160 (14,7)
Kanada	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)
Republik Korea	65 (11,8)	62 (11,6)	127 (11,7)
Mexiko	13 (2,4)	13 (2,4)	26 (2,4)
Neuseeland	2 (0,4)	3 (0,6)	5 (0,5)
Niederlande	0 (0,0)	3 (0,6)	3 (0,3)
Österreich	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
Polen	10 (1,8)	12 (2,2)	22 (2,0)
Portugal	4 (0,7)	1 (0,2)	5 (0,5)
Puerto Rico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rumänien	8 (1,4)	8 (1,5)	16 (1,5)
Russland	8 (1,4)	9 (1,7)	17 (1,6)
Saudi-Arabien	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)
Schweden	2 (0,4)	2 (0,4)	4 (0,4)
Singapur	1 (0,2)	7 (1,3)	8 (0,7)
Spanien	35 (6,3)	32 (6,0)	67 (6,2)
Südafrika	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Taiwan	18 (3,3)	13 (2,4)	31 (2,8)
Tschechien	2 (0,4)	3 (0,6)	5 (0,5)
Türkei	32 (5,8)	33 (6,2)	65 (6,0)
Ukraine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	4 (0,7)	8 (1,5)	12 (1,1)
USA	33 (6,0)	28 (5,2)	61 (5,6)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	553	535	1.088

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Adjuvante Chemotherapie	327 (59,1)	312 (58,3)	639 (58,7)
Neoadjuvante Chemotherapie	217 (39,2)	219 (40,9)	436 (40,1)
Keine Chemotherapie	9 (1,6)	4 (0,7)	13 (1,2)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)	553	535	1.088
Aromatase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tamoxifen	553 (100,0)	535 (100,0)	1.088 (100,0)

1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen
2: Enthält nur Angaben der Zentren in USA, n ist die Anzahl der Patienten mit 'Hispanisch / Latino' oder 'Nicht hispanisch / Latino'
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-16: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
Alter, Jahre, n	1.284	1.264	2.548
Mittelwert (SD)	59,4 (8,9)	59,2 (9,0)	59,3 (9,0)
Median (Min - Max)	59,0 (32-89)	59,0 (27-86)	59,0 (27-89)
Altersgruppen, n (%)	1.284	1.264	2.548
<40 Jahre	14 (1,1)	25 (2,0)	39 (1,5)
≥40 bis <50 Jahre	148 (11,5)	147 (11,6)	295 (11,6)
≥50 bis <60 Jahre	500 (38,9)	474 (37,5)	974 (38,2)
<65 Jahre	918 (71,5)	937 (74,1)	1.855 (72,8)
≥60 bis <70 Jahre	468 (36,4)	451 (35,7)	919 (36,1)
≥65 Jahre	366 (28,5)	327 (25,9)	693 (27,2)
≥70 bis <80 Jahre	132 (10,3)	151 (11,9)	283 (11,1)
≥80 Jahre	22 (1,7)	16 (1,3)	38 (1,5)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	1.271	1.249	2.520
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	29 (2,3)	32 (2,6)	61 (2,4)
Asiatisch	250 (19,7)	242 (19,4)	492 (19,5)
Schwarz / afro-amerikanisch	23 (1,8)	21 (1,7)	44 (1,7)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
Weiß / kaukasisch	958 (75,4)	944 (75,6)	1.902 (75,5)
Multiple	9 (0,7)	9 (0,7)	18 (0,7)
Fehlend	13	15	28
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%) ²	198	193	391
Hispanisch / Latino	15 (7,6)	19 (9,8)	34 (8,7)
Nicht hispanisch / Latino	183 (92,4)	174 (90,2)	357 (91,3)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
Fehlend	3	3	6
Region, n (%)	1.284	1.264	2.548
Nordamerika / Europa	679 (52,9)	649 (51,3)	1328 (52,1)
Asien	203 (15,8)	201 (15,9)	404 (15,9)
Andere	402 (31,3)	414 (32,8)	816 (32,0)
ECOG-PS, n (%)	1.284	1.264	2.548
0	1.070 (83,3)	1.020 (80,7)	2.090 (82,0)
1	214 (16,7)	244 (19,3)	458 (18,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0	0	0
Gewicht, kg, n	1.278	1.261	2.539
Mittelwert (SD)	72,4 (15,9)	72,7 (15,7)	72,5 (15,8)
Median (Min - Max)	69,5 (34,0-158,0)	69,9 (36,1-137,6)	69,8 (34,0-158,0)
BMI (kg/m ²), n	1.254	1.252	2.506
Mittelwert (SD)	28,0 (5,8)	28,1 (5,7)	28,0 (5,8)
Median (Min - Max)	27,0 (16,1-63,3)	27,2 (16,2-56,5)	27,1 (16,1-63,3)
<18,5	15 (1,2)	18 (1,4)	33 (1,3)
≥18,5 bis <25	411 (32,8)	403 (32,2)	814 (32,5)
≥25 bis <30	447 (35,6)	417 (33,3)	864 (34,5)
≥30	381 (30,4)	414 (33,1)	795 (31,7)
Fehlend	30	12	42
Land, n (%)	1.284	1.264	2.548
Argentinien	44 (3,4)	27 (2,1)	71 (2,8)
Australien	48 (3,7)	52 (4,1)	100 (3,9)
Belgien	41 (3,2)	31 (2,5)	72 (2,8)
Brasilien	75 (5,8)	78 (6,2)	153 (6,0)
China	41 (3,2)	38 (3,0)	79 (3,1)
Dänemark	27 (2,1)	22 (1,7)	49 (1,9)
Deutschland	50 (3,9)	73 (5,8)	123 (4,8)
Finnland	26 (2,0)	23 (1,8)	49 (1,9)
Frankreich	31 (2,4)	36 (2,8)	67 (2,6)
Griechenland	35 (2,7)	35 (2,8)	70 (2,7)
Großbritannien	42 (3,3)	36 (2,8)	78 (3,1)
Hongkong	3 (0,2)	4 (0,3)	7 (0,3)
Indien	34 (2,6)	33 (2,6)	67 (2,6)
Israel	12 (0,9)	19 (1,5)	31 (1,2)
Italien	31 (2,4)	23 (1,8)	54 (2,1)
Japan	82 (6,4)	84 (6,6)	166 (6,5)
Kanada	11 (0,9)	3 (0,2)	14 (0,5)
Republik Korea	41 (3,2)	38 (3,0)	79 (3,1)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
Mexiko	55 (4,3)	71 (5,6)	126 (4,9)
Neuseeland	10 (0,8)	5 (0,4)	15 (0,6)
Niederlande	3 (0,2)	8 (0,6)	11 (0,4)
Österreich	11 (0,9)	10 (0,8)	21 (0,8)
Polen	35 (2,7)	23 (1,8)	58 (2,3)
Portugal	10 (0,8)	10 (0,8)	20 (0,8)
Puerto Rico	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Rumänien	28 (2,2)	34 (2,7)	62 (2,4)
Russland	36 (2,8)	45 (3,6)	81 (3,2)
Saudi-Arabien	2 (0,2)	4 (0,3)	6 (0,2)
Schweden	4 (0,3)	2 (0,2)	6 (0,2)
Singapur	7 (0,5)	9 (0,7)	16 (0,6)
Spanien	61 (4,8)	55 (4,4)	116 (4,6)
Südafrika	2 (0,2)	3 (0,2)	5 (0,2)
Taiwan	28 (2,2)	28 (2,2)	56 (2,2)
Tschechien	10 (0,8)	6 (0,5)	16 (0,6)
Türkei	55 (4,3)	51 (4,0)	106 (4,2)
Ukraine	36 (2,8)	33 (2,6)	69 (2,7)
Ungarn	15 (1,2)	14 (1,1)	29 (1,1)
USA	201 (15,7)	196 (15,5)	397 (15,6)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	1.284	1.264	2.548
Adjuvante Chemotherapie	785 (61,1)	768 (60,8)	1.553 (60,9)
Neoadjuvante Chemotherapie	430 (33,5)	415 (32,8)	845 (33,2)
Keine Chemotherapie	69 (5,4)	81 (6,4)	150 (5,9)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)	1.284	1.264	2.548
Aromatase-Inhibitor	1.170 (91,1)	1.132 (89,6)	2.302 (90,3)
Tamoxifen	114 (8,9)	132 (10,4)	246 (9,7)

1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
2: Enthält nur Angaben der Zentren in USA, n ist die Anzahl der Patienten mit 'Hispanisch / Latino' oder 'Nicht hispanisch / Latino'
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-17: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, Männer) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
Alter, Jahre, n	10	9	19
Mittelwert (SD)	63,3 (6,2)	65,4 (10,1)	64,3 (8,1)
Median (Min - Max)	62,5 (56-72)	63,0 (54-82)	63,0 (54-82)
Altersgruppen, n (%)	10	9	19

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
<40 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥40 bis <50 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥50 bis <60 Jahre	5 (50,0)	3 (33,3)	8 (42,1)
<65 Jahre	5 (50,0)	5 (55,6)	10 (52,6)
≥60 bis <70 Jahre	3 (30,0)	4 (44,4)	7 (36,8)
≥65 Jahre	5 (50,0)	4 (44,4)	9 (47,4)
≥70 bis <80 Jahre	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
≥80 Jahre	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,5)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	9	9	18
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (22,2)
Schwarz / afro-amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß / kaukasisch	7 (77,8)	7 (77,8)	14 (77,8)
Multiple	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1	0	1
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)²	1	3	4
Hispanisch / Latino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht hispanisch / Latino	1 (100,0)	3 (100,0)	4 (100,0)
Fehlend	0	0	0
Region, n (%)	10	9	19
Nordamerika / Europa	6 (60,0)	7 (77,8)	13 (68,4)
Asien	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,5)
Andere	4 (40,0)	0 (0,0)	4 (21,1)
ECOG-PS, n (%)	10	9	19
0	8 (80,0)	8 (88,9)	16 (84,2)
1	2 (20,0)	1 (11,1)	3 (15,8)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0	0	0
Gewicht, kg, n	10	9	19
Mittelwert (SD)	90,9 (19,2)	83,8 (18,1)	87,5 (18,5)
Median (Min - Max)	87,8 (71,0-136,8)	78,9 (53,7-109,2)	85,6 (53,7-136,8)
BMI (kg/m²), n	9	9	18
Mittelwert (SD)	28,2 (5,1)	27,5 (5,2)	27,8 (5,0)
Median (Min - Max)	27,1 (21,7-38,2)	26,9 (19,0-33,6)	27,0 (19,0-38,2)
<18,5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥18,5 bis <25	3 (33,3)	3 (33,3)	6 (33,3)
≥25 bis <30	4 (44,4)	2 (22,2)	6 (33,3)
≥30	2 (22,2)	4 (44,4)	6 (33,3)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
Fehlend	1	0	1
Land, n (%)	10	9	19
Argentinien	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Australien	1 (10,0)	1 (11,1)	2 (10,5)
Belgien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brasilien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
China	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dänemark	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (5,3)
Deutschland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Finnland	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Frankreich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Griechenland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Großbritannien	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Hongkong	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indien	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Israel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Italien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Japan	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,5)
Kanada	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Republik Korea	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mexiko	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuseeland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niederlande	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Österreich	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Polen	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,5)
Portugal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Puerto Rico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rumänien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Russland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saudi-Arabien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Singapur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spanien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Südafrika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tschechien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Türkei	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
Ukraine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
USA	1 (10,0)	3 (33,3)	4 (21,1)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	10	9	19

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
Adjuvante Chemotherapie	6 (60,0)	5 (55,6)	11 (57,9)
Neoadjuvante Chemotherapie	2 (20,0)	3 (33,3)	5 (26,3)
Keine Chemotherapie	2 (20,0)	1 (11,1)	3 (15,8)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)	10	9	19
Aromatase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tamoxifen	10 (100,0)	9 (100,0)	19 (100,0)

1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen
2: Enthält nur Angaben der Zentren in USA, n ist die Anzahl der Patienten mit 'Hispanisch / Latino' oder 'Nicht hispanisch / Latino'
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-18: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Initiale pathologische Diagnose, n (%)			
Invasives duktales Karzinom	381 (68,9)	393 (73,5)	774 (71,1)
Brustkrebs	95 (17,2)	83 (15,5)	178 (16,4)
Invasives lobuläres Karzinom der Brust	68 (12,3)	52 (9,7)	120 (11,0)
Muzinöses Karzinom	4 (0,7)	1 (0,2)	5 (0,5)
Invasives papilläres Karzinom	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
Inflammatorisches Karzinom	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
Medulläres Karzinom der Brust	1 (0,2)	3 (0,6)	4 (0,4)
Tubuläres Karzinom der Brust	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Morbus Paget der Brustwarze	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metastasierter Brustkrebs	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgroße vor der systemischen Therapie, n (%)	531	519	1.050
<20 mm	137 (24,8)	125 (23,4)	262 (24,1)
≥20 bis <50 mm	268 (48,5)	271 (50,7)	539 (49,5)
≥50 mm	126 (22,8)	123 (23,0)	249 (22,9)
Fehlend	22 (4,0)	16 (3,0)	38 (3,5)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgroße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	541	530	1.071
<20 mm	141 (25,5)	140 (26,2)	281 (25,8)
≥20 bis <50 mm	255 (46,1)	249 (46,5)	504 (46,3)
≥50 mm	145 (26,2)	141 (26,4)	286 (26,3)
Fehlend	12 (2,2)	5 (0,9)	17 (1,6)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten bei der initialen Diagnose, n (%)			
Ja	101 (18,3)	104 (19,4)	205 (18,8)
Nein	452 (81,7)	429 (80,2)	881 (81,0)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,2)
Bewertung der axillären Lymphknoten, n (%)			
Positiv	549 (99,3)	535 (100,0)	1.084 (99,6)
Negativ	4 (0,7)	0 (0,0)	4 (0,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)			
0	4 (0,7)	0 (0,0)	4 (0,4)
1 - 3	199 (36,0)	214 (40,0)	413 (38,0)
4 - 9	242 (43,8)	231 (43,2)	473 (43,5)
≥10	108 (19,5)	90 (16,8)	198 (18,2)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)			
G1 - günstig	47 (8,5)	41 (7,7)	88 (8,1)
G2 - moderat günstig	244 (44,1)	234 (43,7)	478 (43,9)
G3 - ungünstig	233 (42,1)	226 (42,2)	459 (42,2)
Gx - kann nicht bewertet werden	29 (5,2)	33 (6,2)	62 (5,7)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)			
Stadium IA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIA	59 (10,7)	62 (11,6)	121 (11,1)
Stadium IIB	53 (9,6)	69 (12,9)	122 (11,2)
Stadium IIIA	236 (42,7)	214 (40,0)	450 (41,4)
Stadium IIIB	18 (3,3)	15 (2,8)	33 (3,0)
Stadium IIIC	186 (33,6)	174 (32,5)	360 (33,1)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	548 (99,1)	533 (99,6)	1.081 (99,4)
Negativ	4 (0,7)	2 (0,4)	6 (0,6)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	477 (86,3)	471 (88,0)	948 (87,1)
Negativ	49 (8,9)	44 (8,2)	93 (8,5)
Unbekannt	4 (0,7)	8 (1,5)	12 (1,1)
Fehlend	23 (4,2)	12 (2,2)	35 (3,2)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)			

	Abemaciclib+ET¹ (N = 553)	ET¹ (N = 535)	Gesamt (N = 1.088)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Negativ	553 (100,0)	535 (100,0)	1.088 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ki-67 Zentrallaborergebnisse des nicht behandelten Tumors, n (%)			
<20%	167 (30,2)	187 (35,0)	354 (32,5)
≥20%	228 (41,2)	229 (42,8)	457 (42,0)
Fehlend	132 (23,9)	98 (18,3)	230 (21,1)
Nicht zutreffend	17 (3,1)	10 (1,9)	27 (2,5)
Nicht bewertbar	9 (1,6)	11 (2,1)	20 (1,8)

1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen
 Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to Treat; Ki-67: Antigen Ki (Kiel)-67; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-19: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
Initiale pathologische Diagnose, n (%)			
Invasives duktales Karzinom	840 (65,4)	830 (65,7)	1.670 (65,5)
Brustkrebs	201 (15,7)	221 (17,5)	422 (16,6)
Invasives lobuläres Karzinom der Brust	208 (16,2)	186 (14,7)	394 (15,5)
Muzinöses Karzinom	15 (1,2)	5 (0,4)	20 (0,8)
Invasives papilläres Karzinom	7 (0,5)	9 (0,7)	16 (0,6)
Inflammatorisches Karzinom	5 (0,4)	6 (0,5)	11 (0,4)
Medulläres Karzinom der Brust	5 (0,4)	2 (0,2)	7 (0,3)
Tubuläres Karzinom der Brust	3 (0,2)	4 (0,3)	7 (0,3)
Morbus Paget der Brustwarze	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Metastasierter Brustkrebs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie, n (%)			
<20 mm	361 (28,1)	345 (27,3)	706 (27,7)
≥20 bis <50 mm	658 (51,2)	685 (54,2)	1.343 (52,7)
≥50 mm	211 (16,4)	174 (13,8)	385 (15,1)
Fehlend	54 (4,2)	60 (4,7)	114 (4,5)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)			
<20 mm	332 (25,9)	334 (26,4)	666 (26,1)
≥20 bis <50 mm	646 (50,3)	653 (51,7)	1299 (51,0)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
≥50 mm	289 (22,5)	265 (21,0)	554 (21,7)
Fehlend	17 (1,3)	12 (0,9)	29 (1,1)
Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten bei der initialen Diagnose, n (%)			
Ja	219 (17,1)	251 (19,9)	470 (18,4)
Nein	1.063 (82,8)	1.011 (80,0)	2.074 (81,4)
Fehlend	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Bewertung der axillären Lymphknoten, n (%)			
Positiv	1.284 (100,0)	1.259 (99,6)	2.543 (99,8)
Negativ	0 (0,0)	5 (0,4)	5 (0,2)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)			
0	0 (0,0)	5 (0,4)	5 (0,2)
1 - 3	427 (33,3)	413 (32,7)	840 (33,0)
4 - 9	548 (42,7)	543 (43,0)	1.091 (42,8)
≥10	309 (24,1)	303 (24,0)	612 (24,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)			
G1 - günstig	91 (7,1)	93 (7,4)	184 (7,2)
G2 - moderat günstig	613 (47,7)	602 (47,6)	1.215 (47,7)
G3 - ungünstig	528 (41,1)	505 (40,0)	1.033 (40,5)
Gx - kann nicht bewertet werden	50 (3,9)	60 (4,7)	110 (4,3)
Fehlend	2 (0,2)	4 (0,3)	6 (0,2)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)			
Stadium IA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIA	113 (8,8)	114 (9,0)	227 (8,9)
Stadium IIB	151 (11,8)	136 (10,8)	287 (11,3)
Stadium IIIA	495 (38,6)	488 (38,6)	983 (38,6)
Stadium IIIB	54 (4,2)	45 (3,6)	99 (3,9)
Stadium IIIC	469 (36,5)	479 (37,9)	948 (37,2)
Fehlend	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	1.278 (99,5)	1.251 (99,0)	2.529 (99,3)
Negativ	5 (0,4)	13 (1,0)	18 (0,7)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	1.089 (84,8)	1.067 (84,4)	2.156 (84,6)
Negativ	157 (12,2)	168 (13,3)	325 (12,8)
Unbekannt	10 (0,8)	7 (0,6)	17 (0,7)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 1.284)	ET¹ (N = 1.264)	Gesamt (N = 2.548)
Fehlend	28 (2,2)	22 (1,7)	50 (2,0)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)			
Positiv	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Negativ	1.284 (100,0)	1.263 (99,9)	2.547 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ki-67 Zentrallaborergebnisse des nicht behandelten Tumors, n (%)			
<20%	506 (39,4)	507 (40,1)	1.013 (39,8)
≥20%	494 (38,5)	470 (37,2)	964 (37,8)
Fehlend	211 (16,4)	207 (16,4)	418 (16,4)
Nicht zutreffend	36 (2,8)	38 (3,0)	74 (2,9)
Nicht bewertbar	37 (2,9)	42 (3,3)	79 (3,1)
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to treat; Ki-67: Antigen Ki (Kiel)-67; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, Männer) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MONARCH-E

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
Initiale pathologische Diagnose, n (%)			
Invasives duktales Karzinom	8 (80,0)	8 (88,9)	16 (84,2)
Brustkrebs	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
Invasives lobuläres Karzinom der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muzinöses Karzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Invasives papilläres Karzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inflammatorisches Karzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Medulläres Karzinom der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tubuläres Karzinom der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Morbus Paget der Brustwarze	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (5,3)
Metastasierter Brustkrebs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgöße vor der systemischen Therapie, n (%)	9	9	18
<20 mm	3 (30,0)	5 (55,6)	8 (42,1)
≥20 bis <50 mm	5 (50,0)	4 (44,4)	9 (47,4)
≥50 mm	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Fehlend	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgöße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	10	9	19
<20 mm	2 (20,0)	2 (22,2)	4 (21,1)

	Abemaciclib+ET¹ (N = 10)	ET¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
≥20 bis <50 mm	6 (60,0)	7 (77,8)	13 (68,4)
≥50 mm	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beteiligung von ipsilateralen, supraclaviculären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten bei der initialen Diagnose, n (%)			
Ja	2 (20,0)	4 (44,4)	6 (31,6)
Nein	8 (80,0)	5 (55,6)	13 (68,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bewertung der axillären Lymphknoten, n (%)			
Positiv	10 (100,0)	9 (100,0)	19 (100,0)
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)			
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 - 3	2 (20,0)	2 (22,2)	4 (21,1)
4 - 9	4 (40,0)	3 (33,3)	7 (36,8)
≥10	4 (40,0)	4 (44,4)	8 (42,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)			
G1 - günstig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
G2 - moderat günstig	7 (70,0)	4 (44,4)	11 (57,9)
G3 - ungünstig	3 (30,0)	5 (55,6)	8 (42,1)
Gx - kann nicht bewertet werden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)			
Stadium IA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIB	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium IIIA	4 (40,0)	1 (11,1)	5 (26,3)
Stadium IIIB	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,5)
Stadium IIIC	6 (60,0)	6 (66,7)	12 (63,2)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	10 (100,0)	9 (100,0)	19 (100,0)
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	7 (70,0)	8 (88,9)	15 (78,9)
Negativ	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (10,5)

	Abemaciclib+ET ¹ (N = 10)	ET ¹ (N = 9)	Gesamt (N = 19)
Unbekannt	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Fehlend	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (5,3)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)			
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Negativ	10 (100,0)	9 (100,0)	19 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ki-67-Zentrallaborergebnisse des nicht behandelten Tumors, n (%)			
<20%	5 (50,0)	2 (22,2)	7 (36,8)
≥20%	4 (40,0)	6 (66,7)	10 (52,6)
Fehlend	1 (10,0)	1 (11,1)	2 (10,5)
Nicht zutreffend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht bewertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to treat; Ki-67: Antigen Ki (Kiel)-67; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienbeschreibung

Die zulassungsbegründende Studie MONARCH-E ist eine internationale, 1:1 randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib bei Patienten mit nodal-positivem, frühem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv waren dabei definiert als Patienten mit ≥ 4 pALN oder mit 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen entweder eines Grad 3-Tumors und/oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (Kohorte 1) (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose) [30]. Neben den in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten, wurden zudem Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen, deren Einstufung als Patienten mit hohem Rezidivrisiko u. a. auf Basis des Proliferationsmarkers

Ki-67 vorgenommen wurde. Die zugrundeliegende Definition als Hochrisikopatienten für Kohorte 2 umfasste das Vorliegen von 1 bis 3 pALN bei Ki-67-Werten des Tumorgewebes von mindestens 20%.

Da die in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten nicht von der Zulassungspopulation umfasst sind, wird die Kohorte 2 der Studie MONARCH-E nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Randomisierung in der Studie MONARCH-E erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere). Abemaciclib wurde zweimal täglich oral eingenommen (mind. 6 Stunden Abstand zwischen den Dosen). Die Abemaciclib-Dosis betrug 150 mg zweimal täglich. Zusätzlich erhielten die Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie.

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-E war IDFS. Die sekundären Endpunkte waren DRFS und Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte waren Symptomatik (EQ-5D-5L), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B, endokrintherapie-spezifische Symptome, Fatigue) und unerwünschte Ereignisse.

Patientencharakteristika

Prämenopausal

In der Population der prämenopausalen Frauen werden 553 Patientinnen im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und 535 Patientinnen im endokrine Therapie-Arm betrachtet.

Das mediane Alter lag bei 44 Jahren (Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm 44 Jahre; endokrine Therapie-Arm 44 Jahre). Die ethnische Zugehörigkeit war bei etwa 61% kaukasisch und ca. 45% der Patientinnen waren aus der Region Nordamerika/Europa. Mit etwa 90% hatte der Großteil der Patientinnen einen ECOG-PS von 0. Das mittlere Körpergewicht lag bei etwa 68 kg bei einem mittleren BMI von etwa 26 kg/m².

Die initiale pathologische Diagnose der prämenopausalen Patientinnen in der ITT-Population (Kohorte 1) war etwa bei 71% ein invasives duktales Karzinom und bei 16% Brustkrebs (nicht näher spezifiziert). Bei etwa 50% der Patientinnen war die primäre radiologisch bestimmte Tumorgroße vor der systemischen Therapie zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Nach der definitiven Chirurgie lag die primäre pathologisch bestimmte Tumorgroße bei etwa 46% der Patientinnen zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Bei etwa 81% der Patientinnen gab es bei der initialen Diagnose keine Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten. Mit Ausnahme von weniger als 0,5% hatten alle Patientinnen positiv bewertete ALN. Bei etwa 38% wurden 1 bis 3 positive Lymphknoten festgestellt, während bei 43% 4 bis 9 und bei 18% mindestens 10 positive Lymphknoten festgestellt wurden.

Das histopathologische Grading bei Diagnose war bei etwa 44% der Patientinnen G2 – moderat günstig und beim Großteil der Patientinnen wurde Tumorstadium IIIA (41%) oder Stadium IIIC (33%) diagnostiziert. Der Östrogenrezeptorstatus war mit Ausnahme eines kleinen Anteils von weniger als 1% bei allen Patientinnen positiv. Der Progesteronrezeptorstatus war bei etwa 87% positiv. Alle Patientinnen hatten einen negativen HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Anteil an Patienten mit mindestens 20% Ki67-positiven Tumorzellen im Tumorgewebe lag bei 42%.

Bei allen relevanten Charakteristika unterschieden sich die Behandlungsgruppen (Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und endokrine Therapie-Arm) kaum voneinander (Tabelle 4-15 bzw. Tabelle 4-18).

Die Behandlungsdauern für die Behandlung mit endokriner Therapie unterschieden sich kaum zwischen den Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von 103,00 bzw. 102,86 Wochen) und glichen zudem der Behandlungsdauer mit Abemaciclib im entsprechenden Behandlungsarm.

Die Dauer der Beobachtung unterschied sich zudem bei allen Endpunkten in allen Quartilen nur geringfügig zwischen den Behandlungsarmen. Ferner war der Quartilsabstand zwischen dem ersten und dritten Quartil innerhalb eines Behandlungsarms mit weniger als 10 Monaten für alle Endpunkte klein im Verhältnis zum Median, welcher etwa bei 25 Monaten lag.

Postmenopausal

In der Population der postmenopausalen Frauen werden 1.284 Patientinnen im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und 1.264 Patientinnen im endokrine Therapie-Arm betrachtet (ITT-Population).

Das mediane Alter lag bei 59 Jahren. Die ethnische Zugehörigkeit war bei etwa 76% kaukasisch und ca 52% der Patientinnen waren aus der Region Nordamerika/Europa. Mit etwa 82% hatte der Großteil der Patientinnen einen ECOG-PS von 0. Das mittlere Körpergewicht lag bei etwa 73 kg bei einem mittleren BMI von 28 kg/m².

Die initiale pathologische Diagnose von postmenopausalen Patientinnen in der ITT-Population (Kohorte 1) war etwa bei 66% ein invasives duktales Karzinom und bei 17% Brustkrebs (nicht näher spezifiziert). Bei etwa 53% der Patientinnen war die primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Nach der definitiven Chirurgie lag die primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße bei etwa 51% der Patientinnen zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Bei etwa 81% der Patientinnen gab es bei der initialen Diagnose keine Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten. Mit Ausnahme von weniger als 0,5% hatten alle Patientinnen positiv bewertete ALN. Bei etwa 33% wurden 1 bis 3 positive Lymphknoten festgestellt, während bei etwa 43% 4 bis 9 und bei 24% mehr als 10 positive Lymphknoten festgestellt wurden.

Das histopathologische Grading bei Diagnose war bei etwa 48% der Patientinnen G2 – moderat günstig und beim Großteil der Patientinnen wurde Tumorstadium IIIA (39%) oder Stadium IIIC (37%) diagnostiziert. Der Östrogenrezeptorstatus war mit Ausnahme eines kleinen Anteils von weniger als 1% bei allen Patientinnen positiv. Der Progesteronrezeptorstatus war bei etwa 85% positiv. Bis auf eine Patientin im endokrine Therapie-Arm, was einen Anteil von unter 0,1% ausmacht, hatten alle Patientinnen einen negativen HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Anteil an Patienten mit mindestens 20% Ki67-positiven Tumorzellen im Tumorgewebe lag bei 38%.

Bei allen relevanten Charakteristika unterschieden sich die Behandlungsgruppen (Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und endokrine Therapie-Arm) kaum voneinander (Tabelle 4-16 bzw. Tabelle 4-19).

Die Behandlungsdauern für die Behandlung mit endokriner Therapie unterschieden sich im Median nicht zwischen den Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von jeweils 103,00 Wochen) und glichen zudem der Behandlungsdauer mit Abemaciclib im entsprechenden Behandlungsarm.

Die Dauer der Beobachtung unterschied sich zudem bei allen Endpunkten in allen Quartilen nur geringfügig zwischen den Behandlungsarmen. Ferner war der Quartilsabstand zwischen dem ersten und dritten Quartil innerhalb eines Behandlungsarms mit maximal 12,3 Monaten für alle Endpunkte klein im Verhältnis zum Median, welcher etwa bei 25 Monaten lag.

Männer

In der Population der Männer werden 10 Patienten im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und 9 Patienten im endokrine Therapie-Arm betrachtet.

Das mediane Alter lag bei 63 Jahren. Die ethnische Zugehörigkeit war bei etwa 78% kaukasisch und ca. 68% der Patienten waren aus der Region Nordamerika/Europa. Mit etwa 84% wies der Großteil der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf. Das mittlere Körpergewicht lag bei etwa 88 kg bei einem mittleren BMI von 28 kg/m².

Die initiale pathologische Diagnose von Männern in der ITT-Population (Kohorte 1) war etwa bei 84% ein invasives duktales Karzinom und bei 11% Brustkrebs. Bei etwa 47% der Patienten war die primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Nach der definitiven Chirurgie lag die primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße bei etwa 68% der Patienten zwischen ≥ 20 mm und < 50 mm. Bei etwa 68% der Patienten gab es bei der initialen Diagnose keine Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten. Alle Patienten hatten positiv bewertete ALN. Bei etwa 21% wurden 1 bis 3 positive Lymphknoten festgestellt, während bei 37% 4 bis 9 und bei 42% mindestens 10 positive Lymphknoten festgestellt wurden.

Das histopathologische Grading bei Diagnose war bei etwa 58% der Patienten G2 – moderat günstig und beim Großteil der Patienten wurde Tumorstadium IIIA (26%) oder Stadium IIIC

(63%) diagnostiziert. Der Östrogenrezeptorstatus war bei allen Patienten positiv, der Progesteronrezeptorstatus war bei etwa 79% positiv. Alle Patienten hatten einen negativen HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Anteil an Patienten mit mindestens 20% Ki67-positiven Tumorzellen im Tumorgewebe lag bei etwa 53%.

Auftretende Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und endokrine Therapie-Arm) bei oben genannten Charakteristika sind auf zufällige Schwankungen in der sehr kleinen Population zurückzuführen (Tabelle 4-17 bzw. Tabelle 4-20).

Die Behandlungsdauern für die Behandlung mit endokriner Therapie unterschieden sich kaum zwischen den Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von 102,72 bzw. 102,71 Wochen) und glichen zudem der Behandlungsdauer mit Abemaciclib im entsprechenden Behandlungsarm (101,86 Wochen).

Die medianen Beobachtungsdauern je Endpunkt sind weitgehend ausbalanciert. Kleinere Abweichungen in den Beobachtungsdauern zwischen den sowie innerhalb eines Behandlungsarmes sind auf zufällige Schwankungen aufgrund der sehr kleinen Population zurückzuführen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Bei der Studie MONARCH-E handelt es sich um eine internationale multizentrische Phase-III-Studie mit Zentren in insgesamt 38 Ländern, darunter auch Deutschland. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer stammt aus Europa oder Nordamerika und rund 70% der Studienteilnehmer sind kaukasischer Abstammung.

Auf Basis eines Reports der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)-Kommission Mamma stehen umfassende Daten zur Versorgungslage, Epidemiologie sowie der Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland zur Verfügung, welche zur Bewertung der Übertragbarkeit des Versorgungskontexts herangezogen werden können [80]. Grundlage des Reports bilden Daten von onkologischen und gynäkologischen Zentren aus dem Jahr 2016. Zwar differenzieren die Daten der Kommission für die meisten Fragestellungen nicht zwischen dem jeweiligen HER2- bzw. Hormonrezeptorstatus, die Mehrheit der darin berücksichtigten Patienten weist aber den im vorliegenden AWG relevanten Rezeptorstatus auf (77,3% HER2-negative Patienten und 76,5% Hormonrezeptor-positive Patienten).

Eine weitere Quelle für Daten aus dem deutschen Versorgungskontext stellt die ADELPHI-Studie dar. Im Rahmen dieser multinationalen Studie wurden Ärzte mit dem Ziel befragt, die Therapiemodalitäten und Patientencharakteristika bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ zu erfassen [81]. Die Studie ermöglicht zudem Aussagen zu entsprechenden demografischen Angaben und Therapiemodalitäten spezifisch innerhalb einer Hochrisikopopulation, wie sie in die Studie MONARCH-E eingeschlossen war. Bei Angaben zur ADELPHI-Studie werden daher im Folgenden Daten spezifisch für diese Hochrisikopopulation dargestellt.

Hinsichtlich des Alters ergibt sich in der Studie MONARCH-E über alle Teilpopulationen ein mittleres Alter von 54,6 Jahren zu Baseline. Das im Report der AGO-Kommission berichtete mittlere Alter unter Patienten unter adjuvanter Therapie lag mit 57 Jahren nur geringfügig darüber. Auch im Zuge der ADELPHI-Studie ergab sich mit einem durchschnittlichen Alter von 57,2 Jahren zu Beginn einer adjuvanten Therapie ein sehr ähnlicher Wert.

Zu Baseline wiesen 82,0-89,7% der Patienten in der Studie MONARCH-E einen ECOG-PS von 0 sowie 10,3-18,0% der Patienten einen ECOG-PS von 1 auf. Ein ECOG-PS von 0 entspricht dabei einer uneingeschränkten körperlichen Aktivität, ein ECOG-PS von 1 einer mäßig eingeschränkten körperlichen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, ohne Bettlägerigkeit. Im vorliegenden AWG befinden sich die Patienten in einem kurativen Setting ohne nachweisbare Tumorlast. In einem solchen Setting ist seitens der Brustkrebserkrankung nicht von einer Einschränkung des ECOG-PS auszugehen. Das mittlere Alter der Patienten von 54,6 Jahren liegt zudem in einem Bereich, in welchem üblicherweise keine maßgeblichen Einschränkungen der körperlichen Aktivität zu erwarten sind, die sich auf den ECOG-PS auswirken. Es ist daher davon auszugehen, dass die in der Studie MONARCH-E beobachtete Verteilung des ECOG-PS in ähnlicher Form auch dessen Verteilung in der Versorgungsrealität abbildet.

Hinsichtlich der Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berichtet die ADELPHI-Studie 21% der Patienten mit einem Tumor im Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Stadium IIA, 19% im Stadium IIB, 19% im Stadium IIIA, 9% im Stadium IIIB und 9% im Stadium IIIC. Die Patienten in der Studie MONARCH-E wiesen überwiegend einen Tumor des UICC-Stadiums IIIA (39,3%) oder IIIC auf (36,1%). Damit waren die Patienten in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt der Primärdiagnose durchschnittlich in einem etwas fortgeschrittenen Zustand bezüglich des UICC-Stadiums als die im Rahmen der ADELPHI-Studie dokumentierten Patienten.

Bezüglich des histopathologischen Gradings nach Bloom-Richardson-Elston bei Diagnosestellung ergeben sich geringe Unterschiede zwischen der deutschen Versorgungsrealität und der Population der Studie MONARCH-E. So wiesen 7,4% der Studienpopulation eine Einstufung in G1 auf (günstiges Ausmaß der Differenzierung), 46,6% in G2 (moderat günstiges Ausmaß der Differenzierung) sowie 41,0% in G3 (ungünstiges Ausmaß der Differenzierung). Im Vergleich dazu fand die Auswertung der AGO eine Verteilung von 52,3% für G2 sowie 44,7% für G3. Im Rahmen der ADELPHI-Studie ergab sich ein Anteil von 22% für G1, 54% für G2 und 18% für G3.

In der AGO-Auswertung zeigte sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose für 47,5% der Patienten eine Tumorgröße von <20 mm, 43,1% der Patienten wiesen eine Tumorgröße von 20-50 mm auf und 8% der Patienten einen Tumor von >50 mm. Relativ dazu zeigten sich im Zuge der Primärdiagnose in der Studie MONARCH-E und der ADELPHI-Studie erwartungsgemäß insgesamt etwas größere Tumoren. So wiesen in der Studie MONARCH-E 26,0% der Patienten einen Tumor von <20 mm auf, 49,7% einen Tumor von 20-50 mm und 23,0% einen Tumor von >50 mm. Zwar wurden im Rahmen der ADELPHI-Studie andere Trennpunkte definiert, die ermittelten Tumorgrößen sind jedoch weitgehend im Einklang mit den Werten aus der Studie MONARCH-E (2% <10 mm, 66% 10-30 mm, 28% 31-50 mm und 4% >50 cm).

Unter den Hochrisikopatienten aller in der ADELPHI-Studie eingeschlossenen Patienten (umfasst nicht nur Patienten aus Deutschland) erhielten 18,6% der Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie sowie 82,4% eine adjuvante Chemotherapie. In der Studie MONARCH-E betrug der Anteil mit neoadjuvanter Chemotherapie 35,2% sowie der Anteil mit adjuvanter Chemotherapie 60,3%. Insgesamt wurde demnach im Patientenkollektiv der Studie MONARCH-E im Vergleich zur ADELPHI-Studie eine Chemotherapie tendenziell bereits früher im Behandlungsverlauf angewandt.

Insgesamt zeigen sich zwischen dem deutschen Versorgungsalltag und der Studienpopulation der Studie MONARCH-E für die meisten Parameter nur geringfügige Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Baseline. Von der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher auszugehen.

Basierend auf den Empfehlungen der deutschen Leitlinien, wurde im vorliegenden AWG durch den G-BA, die in Abschnitt 4.2.1 bzw. Abschnitt 4.2.2 genannte ZVT bestimmt. Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, wurde in der Konsequenz aus der Studienpopulation der Studie MONARCH-E, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation gemäß den Anforderungen des G-BA an die adäquate Umsetzung der ZVT ausgewählt. Im Dossier werden demzufolge nur Patienten berücksichtigt, die entsprechend der ZVT und der jeweiligen Zulassung und auch im Rahmen der Empfehlungen der deutschen Leitlinien behandelt wurden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Empfehlungen der deutschen Leitlinien auch im deutschen Versorgungsalltag entsprechend umgesetzt werden. Es ist daher anzunehmen, dass die Ergebnisse auf Basis der im Dossier dargestellten Patientenpopulation auch hinsichtlich der eingesetzten endokrinen Therapien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-21: 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-E	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch ein interaktives Web Response System (IWRS). Da es sich um eine offene Studie handelt, waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitszustand, Symptomatik ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^d	Unerwünschte Ereignisse
MONARCH-E	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
a: Gesamtüberleben b: Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS), Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) c: Gesundheitszustand: EQ-5D VAS, Symptomatik: FACIT-Fatigue, FACT-ES d: FACT-B Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur					

Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem die Patientin nachweislich am Leben war.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird auf Basis der ITT-Population (Kohorte 1) analysiert. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³ HR [95%-KI] p-Wert ¹
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	
Gesamtüberleben					
Prämenopausal	17/553 (3,1)	NE [NE; NE]	11/535 (2,1)	NE [NE; NE]	1,46 [0,69; 3,13] 0,3217
Postmenopausal	54/1.284 (4,2)	NE [NE; NE]	58/1.264 (4,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7381

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³ HR [95%-KI] p-Wert ¹
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	
Männer	2/10 (20,0)	NE [15,95; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4

Datenschnitt: 01.04.2021
 ITT-Population (Kohorte 1)
 1: Aus Log-rank-Test
 2: In Monaten
 3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen
 4: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.
 Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Anzahl der Todesfälle erwartungsgemäß niedrig, es sind noch keine belastbaren Aussagen möglich. Die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben erfolgt nach 650 Todesfällen oder bei Studienende (10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten).

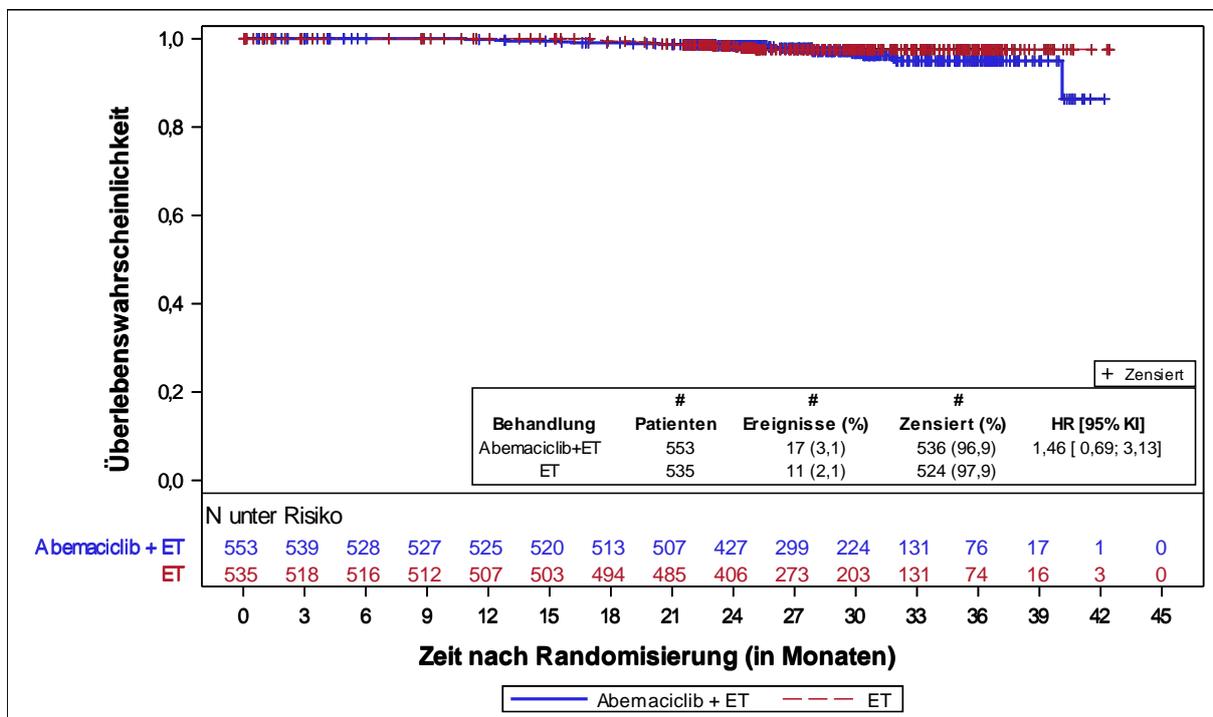


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

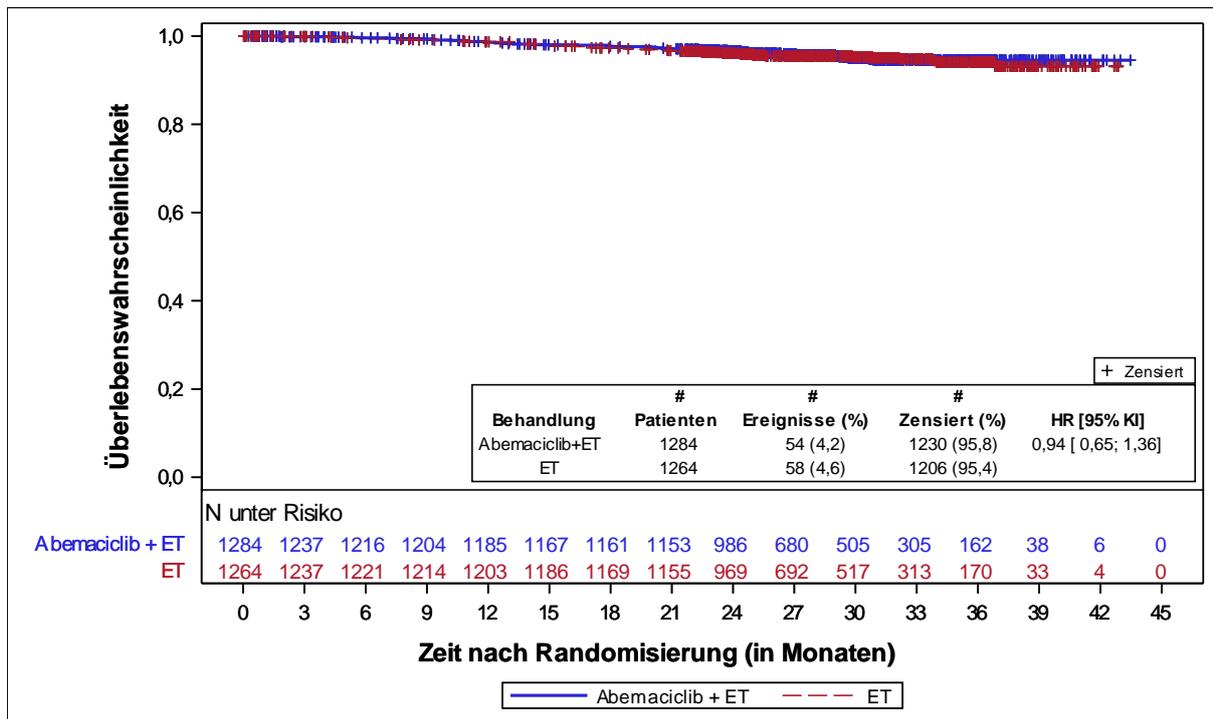


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

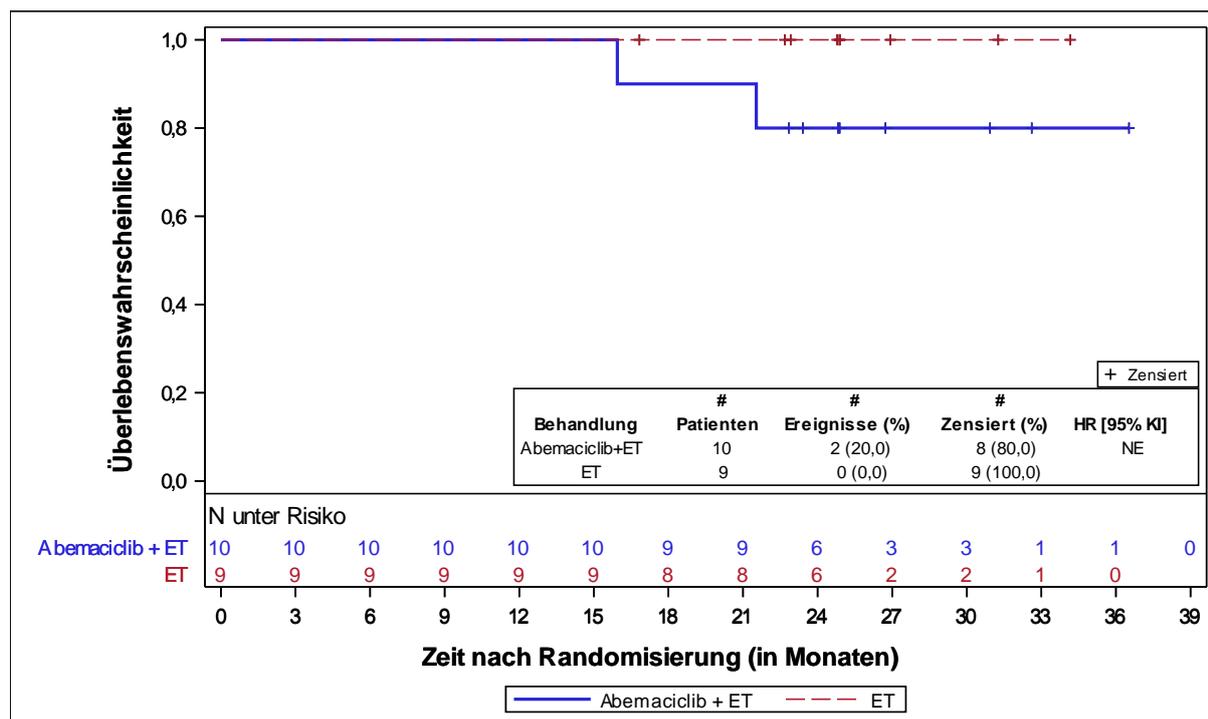


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

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 [59] und G-BA [8] 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 Invasives krankheitsfreies 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Invasives krankheitsfreies Überleben – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p><i>Ereigniszeitanalyse</i></p> <p>Das IDFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für das IDFS sowie für die oben genannten Teilendpunkte wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum jeweiligen Ereignis, betrachtet.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein Ereignis hatten oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem bekannt war, dass sie lebten und ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>IDFS-Rezidivrate</i></p> <p>Für die Raten des IDFS sowie für die Einzelkomponenten werden zudem binäre Analysen durchgeführt und ergänzend dargestellt. Dazu wird das relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) (mit 95%-KI) und zugehörigen p-Werten nach der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik berechnet.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen</p>
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IDFS 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt IDFS wird auf Basis der ITT-Population (Kohorte 1) analysiert. IDFS war primärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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. Der Endpunkt wurde anhand objektiv feststellbarer und vordefinierter Ereignisse bewertet, weswegen hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt IDFS wurde demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für IDFS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹
IDFS					
Prämenopausal	45/553 (8,1)	NE [NE; NE]	81/535 (15,1)	NE [NE; NE]	0,52 [0,36; 0,74] 0,0003

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹
Postmenopausal	122/1.284 (9,5)	NE [NE; NE]	165/1.264 (13,1)	NE [NE; NE]	0,74 [0,58; 0,93] 0,0102
Männer	2/10 (20,0)	NE [9,93; NE]	1/9 (11,1)	NE [21,76; NE]	4
Zulassungspopulation ⁵	218/2.555 (8,5)	NE [NE; NE]	318/2.565 (12,4)	NE [NE; NE]	0,680 [0,572; 0,808], <0,0001
Ergänzende Darstellung der Einzelkomponenten des IDFS					
lokales Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	4/553 (0,7)	NE [NE; NE]	10/535 (1,9)	NE [NE; NE]	0,37 [0,12; 1,18] 0,0810
Postmenopausal	13/1.284 (1,0)	NE [NE; NE]	12/1.264 (0,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,49; 2,37] 0,8482
Männer	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/9 (11,1)	NE [21,76; NE]	4
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	NE [NE; NE]	3/535 (0,6)	NE [NE; NE]	0,61 [0,10; 3,68] 0,5901
Postmenopausal	8/1.284 (0,6)	NE [NE; NE]	12/1.264 (0,9)	NE [NE; NE]	0,67 [0,27; 1,63] 0,3682
Männer	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Fernrezidiv					
Prämenopausal	36/553 (6,5)	NE [NE; NE]	62/535 (11,6)	NE [NE; NE]	0,54 [0,36; 0,81] 0,0027
Postmenopausal	74/1.284 (5,8)	NE [NE; NE]	117/1.264 (9,3)	NE [NE; NE]	0,63 [0,47; 0,84] 0,0017
Männer	2/10 (20,0)	NE [9,93; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Tod jeglicher Ursache					
Prämenopausal	0/553 (0,0)	NE [NE; NE]	0/535 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Postmenopausal	14/1.284 (1,1)	NE [NE; NE]	9/1.264 (0,7)	NE [NE; NE]	1,55 [0,67; 3,57] 0,3033
Männer	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹
kontralateraler invasiver Brustkrebs					
Prämenopausal	1/553 (0,2)	NE [NE; NE]	4/535 (0,7)	NE [NE; NE]	0,24 [0,03; 2,13] 0,1618
Postmenopausal	3/1.284 (0,2)	NE [NE; NE]	7/1.264 (0,6)	NE [NE; NE]	0,43 [0,11; 1,65] 0,2036
Männer	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	NE [NE; NE]	3/535 (0,6)	NE [NE; NE]	0,63 [0,11; 3,77] 0,6095
Postmenopausal	13/1.284 (1,0)	NE [NE; NE]	12/1.264 (0,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,49; 2,37] 0,8474
Männer	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Datenschnitt: 01.04.2021 ITT-Population (Kohorte 1) 1: Aus Log-rank-Test 2: In Monaten 3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen 4: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet 5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Die invasive krankheitsfreie Zeit war unter der Kombinationstherapie mit Abemaciclib deutlich verlängert im Vergleich zum Behandlungsarm mit endokriner Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit HR = 0,52 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003). Das Risiko für ein Rezidiv (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom ausgenommen Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache) ist nahezu halbiert.

Für postmenopausale Patientinnen war die Zeit bis zum Rezidiv ebenfalls signifikant länger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm als im endokrine Therapie-Arm mit HR = 0,74 ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,93], 0,0102), entsprechend einem um 26% reduzierten Risiko.

Bei Männern traten – in dem sehr kleinen Patientenkollektiv – zwei Ereignisse im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und ein Ereignis im endokrine Therapie-Arm auf. Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl verzichtet.

Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die statistisch signifikante Verbesserung des IDFS in der zulassungsrelevanten Gesamtpopulation (Kohorte 1) HR = 0,680 ([95%-KI], p-Wert: [0,572; 0,808], <0,0001) [1, 30].

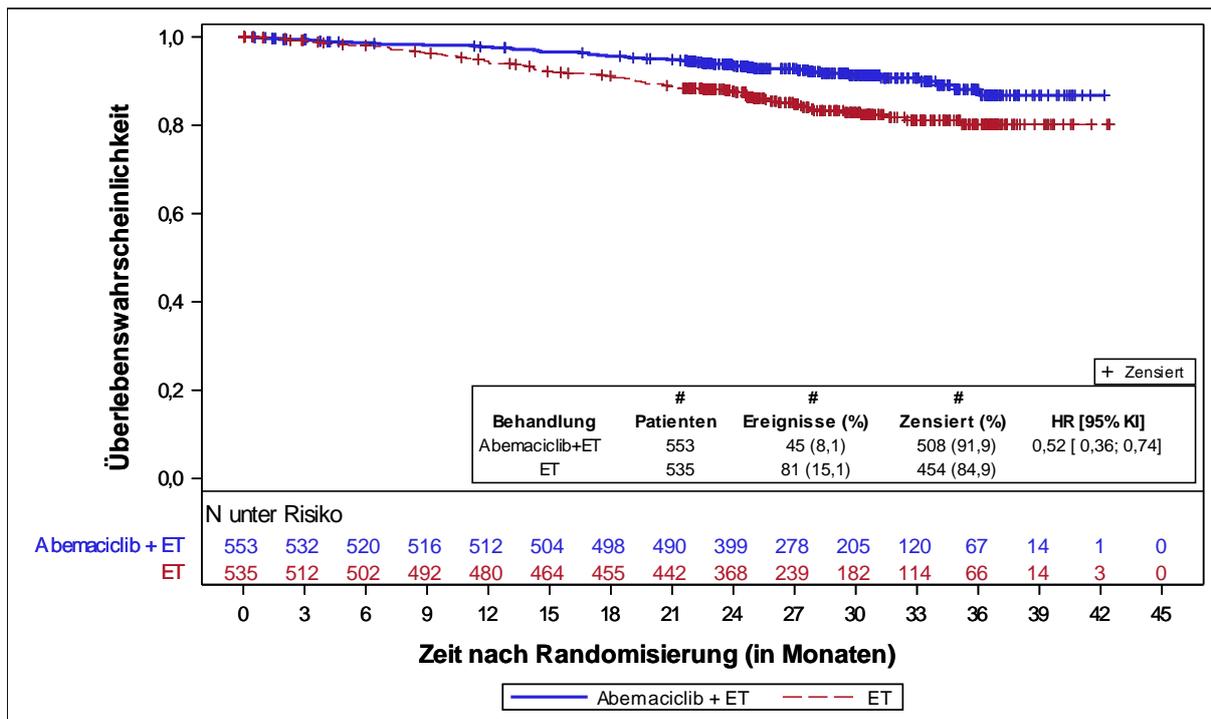


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

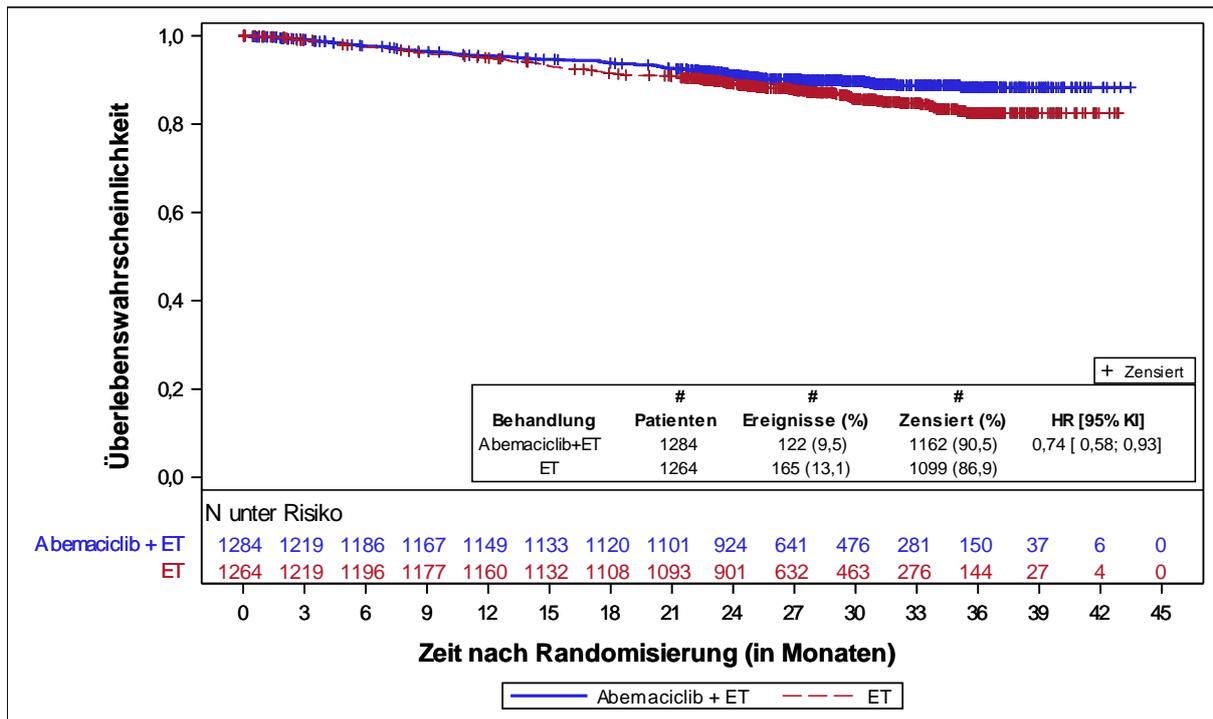


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

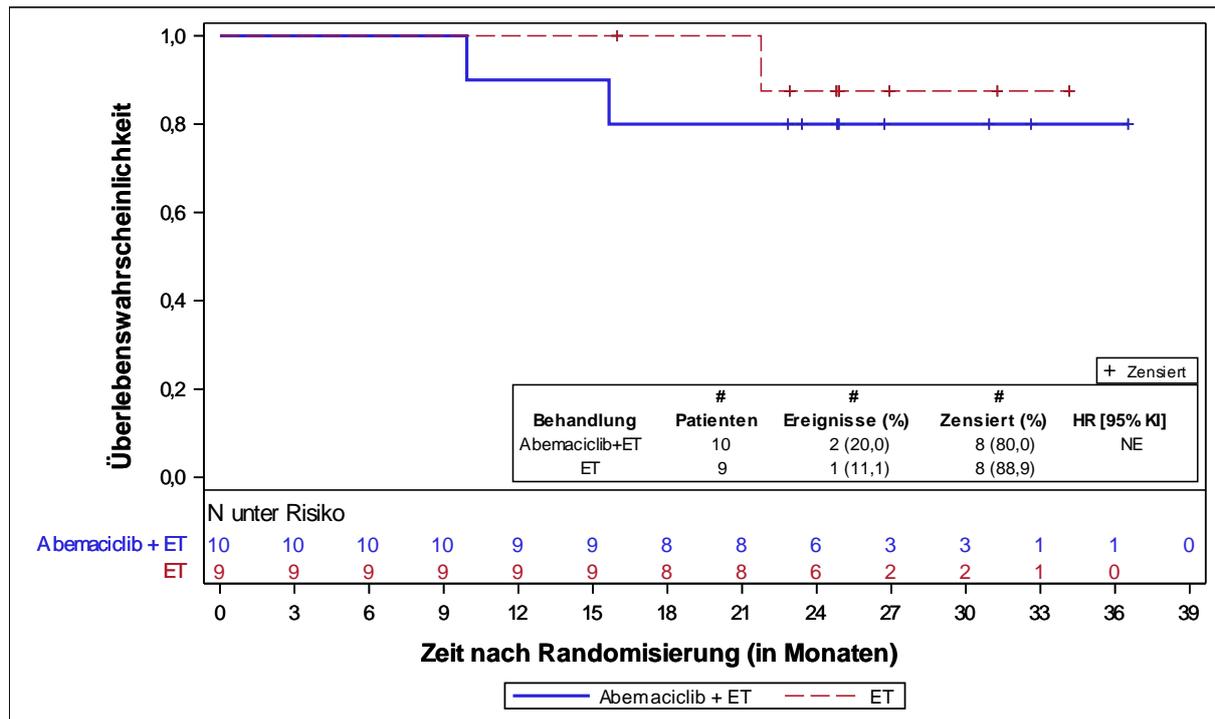


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht

Der besseren Übersichtlichkeit wegen werden die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Teilendpunkte des IDFS in Anhang 4-G dargestellt.

IDFS-Rezidivrate

Tabelle 4-29: Ergebnisse für IDFS-Rezidivrate aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1) – ergänzende Analyse

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
IDFS (Rezidive, Gesamt)					
Prämenopausal	45/553 (8,1)	81/535 (15,1)	0,54 [0,38; 0,76] 0,0004 ³	0,50 [0,34; 0,73] 0,0003 ⁴	-7,0 [-10,8; -3,2] 0,0003 ⁴
Postmenopausal	122/1.284 (9,5)	165/1.264 (13,1)	0,73 [0,58; 0,91] 0,0048 ³	0,70 [0,55; 0,90] 0,0046 ⁴	-3,6 [-6,0; -1,1] 0,0046 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	1/9 (11,1)	2	2	2

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

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Ergänzende Darstellung der Einzelkomponenten des IDFS					
lokales Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	4/553 (0,7)	10/535 (1,9)	0,39 [0,12; 1,23] 0,1067 ³	0,38 [0,12; 1,23] 0,0936 ⁴	-1,1 [-2,5; 0,2] 0,0936 ⁴
Postmenopausal	13/1.284 (1,0)	12/1.264 (0,9)	1,07 [0,49; 2,33] 0,8717 ³	1,07 [0,49; 2,35] 0,8717 ⁴	0,1 [-0,7; 0,8] 0,8717 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	1/9 (11,1)	2	2	2
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	3/535 (0,6)	0,64 [0,11; 3,84] 0,6302 ³	0,64 [0,11; 3,87] 0,6819 ⁵	-0,2 [-1,0; 0,6] 0,6819 ⁵
Postmenopausal	8/1.284 (0,6)	12/1.264 (0,9)	0,66 [0,27; 1,60] 0,3543 ³	0,65 [0,27; 1,61] 0,3507 ⁴	-0,3 [-1,0; 0,4] 0,3507 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Fernrezidiv					
Prämenopausal	36/553 (6,5)	62/535 (11,6)	0,56 [0,38; 0,83] 0,0040 ³	0,53 [0,35; 0,82] 0,0034 ⁴	-5,1 [-8,5; -1,7] 0,0034 ⁴
Postmenopausal	74/1.284 (5,8)	117/1.264 (9,3)	0,62 [0,47; 0,82] 0,0009 ³	0,60 [0,44; 0,81] 0,0008 ⁴	-3,5 [-5,5; -1,4] 0,0008 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Tod jeglicher Ursache					
Prämenopausal	0/553 (0,0)	0/535 (0,0)	2	2	2
Postmenopausal	14/1.284 (1,1)	9/1.264 (0,7)	1,53 [0,67; 3,53] 0,3165 ³	1,54 [0,66; 3,56] 0,3127 ⁴	0,4 [-0,4; 1,1] 0,3127 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
kontralateraler invasiver Brustkrebs					
Prämenopausal	1/553 (0,2)	4/535 (0,7)	0,24 [0,03; 2,16] 0,2036 ³	0,24 [0,03; 2,16] 0,2104 ⁵	-0,6 [-1,4; 0,2] 0,2104 ⁵
Postmenopausal	3/1.284 (0,2)	7/1.264 (0,6)	0,42 [0,11; 1,63] 0,2103 ³	0,42 [0,11; 1,63] 0,2222 ⁵	-0,3 [-0,8; 0,2] 0,2222 ⁵
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	3/535 (0,6)	0,64 [0,11; 3,84] 0,6302 ³	0,64 [0,11; 3,87] 0,6819 ⁵	-0,2 [-1,0; 0,6] 0,6819 ⁵
Postmenopausal	13/1.284 (1,0)	12/1.264 (0,9)	1,07 [0,49; 2,33] 0,8717 ³	1,07 [0,49; 2,35] 0,8717 ⁴	0,1 [-0,7; 0,8] 0,8717 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021 ITT-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen 2: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet 3: p-Wert basierend auf Z-Test 4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis ; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die binären Analysen der IDFS-Rezidivrate zeigten durchweg konsistente Ergebnisse zu den oben dargestellten Ereigniszeitanalysen.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen mit Rezidiv war signifikant niedriger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit einem RR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,38; 0,76], 0,0004).

Die Raten der Patientinnen mit IDFS-Rezidiv waren auch für postmenopausale Patientinnen signifikant niedriger unter der Behandlung mit Abemaciclib mit einem RR = 0,73 ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,91], 0,0048).

Bei Männern traten – in dem sehr kleinen Patientenkollektiv – zwei Ereignisse im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und ein Ereignis im endokrine Therapie-Arm auf. Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl verzichtet.

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 Morbidität ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [59] und G-BA [8] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Diese wird anhand des patientenrelevanten Endpunkts IDFS untersucht. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt anhand prädefinierter länder- sowie zentrumsübergreifender (STEEP)-Kriterien, wodurch eine subjektive Interpretation ausgeschlossen wurde.

Das IDFS war primärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. Die im Rahmen des Endpunkts berücksichtigten Rezidive umfassen ipsilaterale invasive lokale Brustkrebsrezidive, invasive lokale/regionäre Brustkrebsrezidive, Fernmetastasen, kontralateralen invasiven Brustkrebs sowie sekundäre Primärkarzinome (kein Brustkrebs).

Zum Nachweis des Auftretens von Rezidiven sieht das Studienprotokoll für alle Formen der Rezidive die Möglichkeit des Durchführens einer Biopsie vor. Invasive lokale/regionäre Brustkrebsrezidive, Fernmetastasen und sekundäre Primärkarzinome (kein Brustkrebs) können ebenfalls anhand einer Feinnadelbiopsie nachgewiesen werden. Für Fernmetastasen und sekundäre Primärkarzinome (kein Brustkrebs) kann ein Nachweis zudem anhand eines bildgebenden Verfahrens erfolgen.

Der Nachweis eines Rezidivs anhand einer Biopsie unterliegt dabei in keinem relevanten Umfang einer subjektiven Interpretation des Prüfarztes. Das Heranziehen bildgebender Verfahren zur Kontrolle des Therapieerfolgs ist geübte onkologische Praxis und findet routinemäßig in der klinischen Praxis statt. Die Ergebnisse des Endpunkts IDFS sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Fernmetastasenfreies 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 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Das Fernmetastasenfreie Überleben (DRFS) war sekundärer Endpunkt der Studie.</p> <p><i>Ereigniszeitanalyse</i></p> <p>Das DRFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für das DRFS wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis betrachtet.</p> <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein Ereignis hatten oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem bekannt war, dass sie lebten und ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>DRFS-Rezidivrate</i></p> <p>Für die Raten des DRFS werden zudem binäre Analysen durchgeführt und ergänzend dargestellt. Dazu wird das relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) (mit 95%-KI) und zugehörigen p-Werten nach der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik berechnet.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko	

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 DRFS 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-E	Niedrig	Nein	ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt DRFS wird auf Basis der ITT-Population (Kohorte 1) analysiert. DRFS war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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. Der Endpunkt wurde anhand objektiv feststellbarer und vordefinierter Ereignisse bewertet, weswegen hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt DRFS wurde demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für DRFS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³ HR [95%-KI] p-Wert ¹
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	
DRFS					
Prämenopausal	38/553 (6,9)	NE [NE; NE]	66/535 (12,3)	NE [NE; NE]	0,54 [0,36; 0,80] 0,0020
Postmenopausal	100/1.284 (7,8)	NE [NE; NE]	140/1.264 (11,1)	NE [NE; NE]	0,71 [0,55; 0,92] 0,0094

Population	Abemaciclib+ET ³		ET ³		Abemaciclib+ET vs. ET ³
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ² [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ¹
Männer	2/10 (20,0)	NE [9,93; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	4
Zulassungspopulation ⁵	179/2.555 (7,0)	NE [NE; NE]	266/2.565 (10,4)	NE [NE; NE]	0,669 [0,554; 0,809], <0,0001

Datenschnitt: 01.04.2021
ITT-Population (Kohorte 1)
1: Aus Log-rank-Test
2: In Monaten
3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen
4: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet
5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht
Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant länger als im Behandlungsarm endokrine Therapie (Monotherapie).

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,80], 0,0020). Das Risiko für ein DRFS-Ereignis (also das Auftreten von Fernmetastasen oder Tod) ist demnach um 46% reduziert.

Für postmenopausale Patientinnen war die Zeit bis zum Fernrezidiv oder Tod ebenfalls signifikant länger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm als im endokrine Therapie-Arm mit HR = 0,71 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,92], 0,0094), also einem um 29% reduzierten Risiko.

Bei Männern traten – in dem sehr kleinen Patientenkollektiv – zwei Ereignisse im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm auf. Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl verzichtet.

Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die statistisch signifikante Verbesserung des DRFS in der zulassungsrelevanten Gesamtpopulation (Kohorte 1) HR = 0,669 ([95%-KI], p-Wert: [0,554; 0,809], <0,0001) [1, 30].

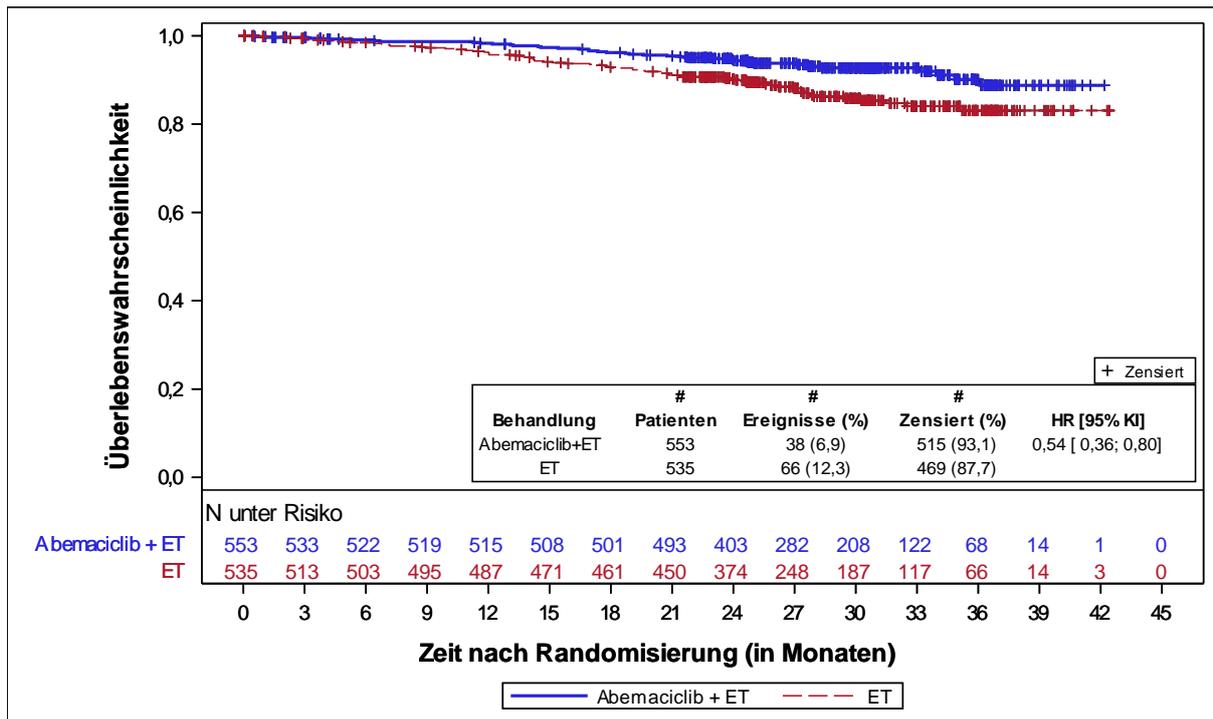


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

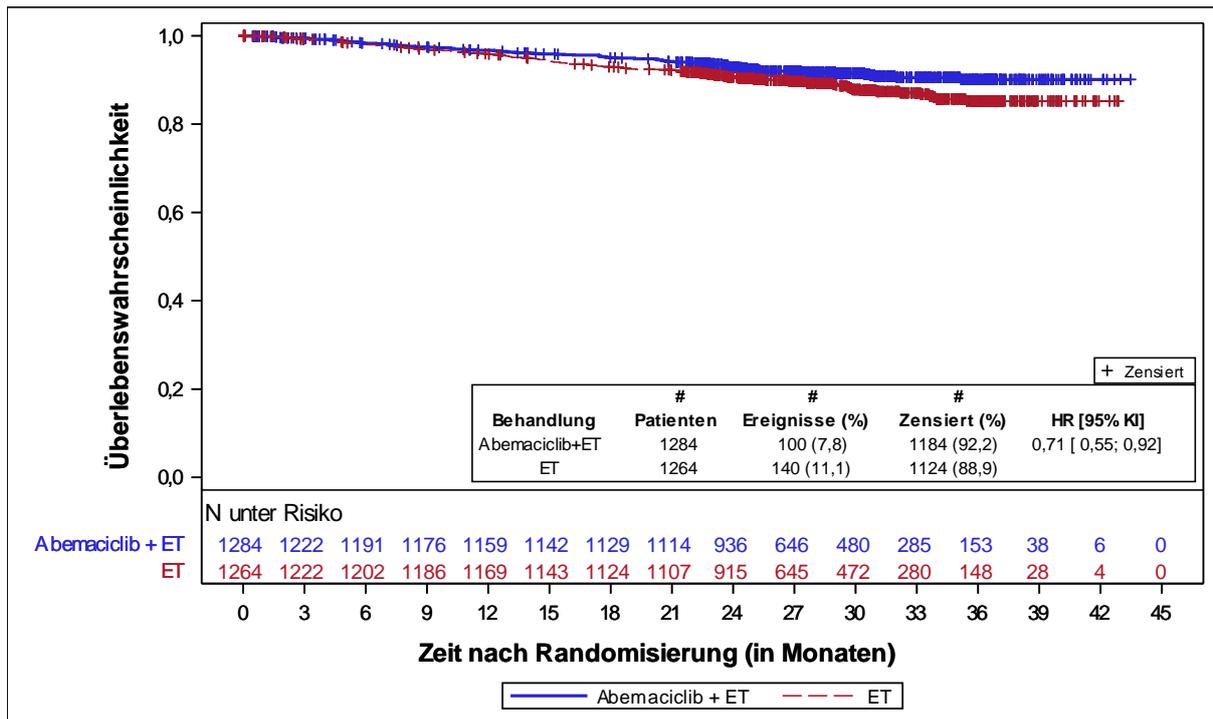


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

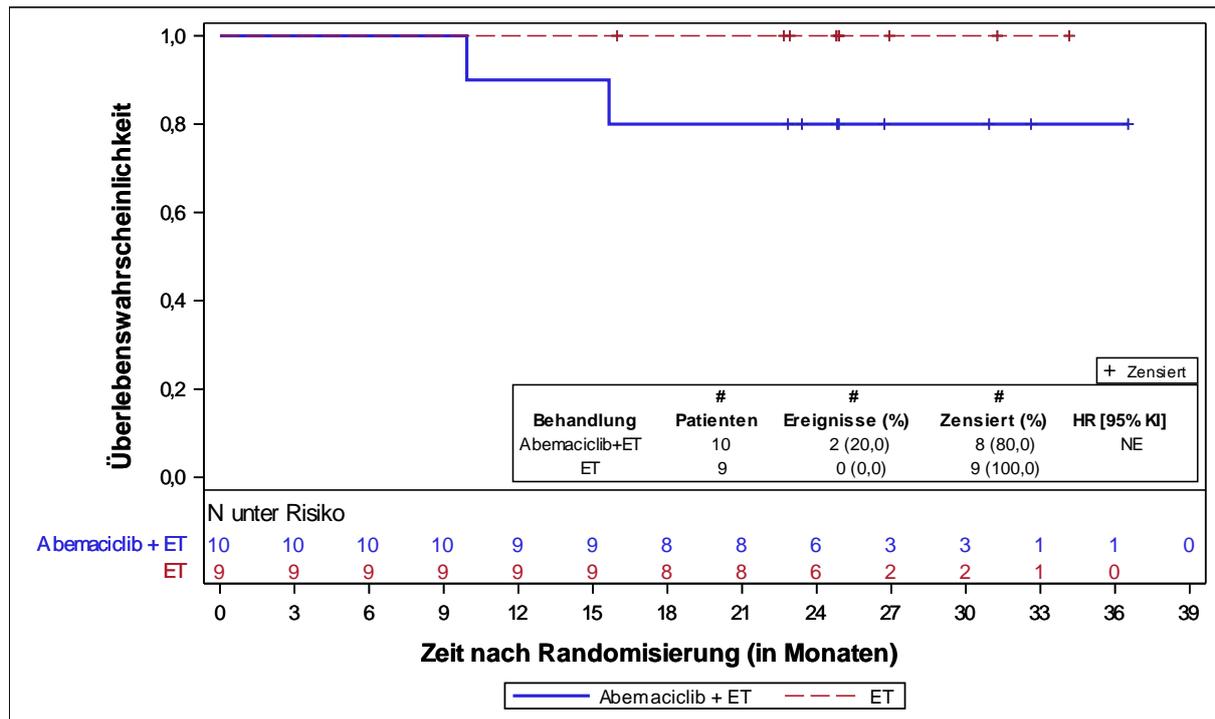


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, Männer)

Abkürzungen: DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten

DRFS-Rezidivrate

Tabelle 4-33: Ergebnisse für DRFS-Rezidivrate aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
DRFS (Rezidive, Gesamt)					
Prämenopausal	38/553 (6,9)	66/535 (12,3)	0,56 [0,38; 0,82] 0,0026 ³	0,52 [0,35; 0,80] 0,0022 ⁴	-5,5 [-9,0; -2,0] 0,0022 ⁴
Postmenopausal	100/1.284 (7,8)	140/1.264 (11,1)	0,70 [0,55; 0,90] 0,0048 ³	0,68 [0,52; 0,89] 0,0045 ⁴	-3,3 [-5,6; -1,0] 0,0045 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
ITT-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie;					
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;					
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse ; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko;					
ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die binären Analysen der DRFS-Rezidivrate zeigten durchweg konsistente Ergebnisse zu den oben dargestellten Ereigniszeitanalysen.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen mit Fernrezidiv oder Tod war signifikant niedriger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit einem RR = 0,56 ([95%-KI], p-Wert: [0,38; 0,82], 0,0026).

Die Raten der Patientinnen mit Fernmetastasen waren auch für postmenopausale Patientinnen signifikant niedriger unter der Behandlung mit Abemaciclib mit einem RR = 0,70 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,90], 0,0048).

Bei Männern traten – in dem sehr kleinen Patientenkollektiv – zwei Ereignisse im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm auf. Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl verzichtet.

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 Morbidität ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [59] und G-BA [8] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Diese wird anhand des patientenrelevanten Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben untersucht. Die Erhebung des Endpunkts geschied anhand prädefinierter länder- sowie zentrumsübergreifender (STEEP)-Kriterien, wodurch eine subjektive Interpretation ausgeschlossen wurde.

Der Endpunkt DRFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jedweder Ursache. Zum Nachweis des Auftretens von Fernmetastasen sieht das Studienprotokoll die Möglichkeit einer Biopsie, einer Feinnadelbiopsie oder eines bildgebenden Verfahrens vor.

Der Nachweis eines Rezidivs anhand einer Biopsie unterliegt dabei in keinem relevanten Umfang einer subjektiven Interpretation des Prüfarztes. Das Heranziehen bildgebender Verfahren zur Kontrolle des Therapieerfolgs ist geübte onkologische Praxis und findet routinemäßig in der klinischen Praxis statt. Die Ergebnisse des Endpunkts DRFS sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS war sekundärer Endpunkt der Studie. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0-100 annehmen und wird vom Patienten angegeben.</p> <p><i>MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline</i></p> <p>Der Verlauf wird mittels Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage-Follow-up, 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst.</p> <p>Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des EQ-5D VAS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite), zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der EQ-5D VAS haben. Zudem wurde für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz einschließlich Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet.</p> <p>Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wird auf Basis der Safety-Population (Kohorte 1) analysiert. EQ-5D VAS war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand, EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Prämenopausal				
- Baseline	553	527 (95,3)	535	511 (95,5)
- Monat 3	519	492 (94,8)	506	470 (92,9)
- Monat 6	502	477 (95,0)	494	466 (94,3)
- Monat 12	491	460 (93,7)	477	437 (91,6)
- Monat 18	473	434 (91,8)	445	403 (90,6)
- Monat 24	410	381 (92,9)	386	352 (91,2)
- 30 Tage-Follow-up	442	372 (84,2)	442	367 (83,0)
- 6 Monate-Follow-up	270	214 (79,3)	261	206 (78,9)
- 12 Monate Follow-up	120	84 (70,0)	129	92 (71,3)
Postmenopausal				
- Baseline	1.283	1.225 (95,5)	1.265	1.207 (95,4)
- Monat 3	1.194	1.100 (92,1)	1.216	1.134 (93,3)
- Monat 6	1.151	1.064 (92,4)	1.185	1.118 (94,3)
- Monat 12	1.096	1.009 (92,1)	1.141	1.036 (90,8)
- Monat 18	1.065	971 (91,2)	1.096	990 (90,3)
- Monat 24	938	860 (91,7)	955	862 (90,3)
- 30 Tage-Follow-up	1.047	861 (82,2)	1.037	841 (81,1)
- 6 Monate-Follow-up	611	470 (76,9)	611	462 (75,6)
- 12 Monate-Follow-up	285	190 (66,7)	268	181 (67,5)
Männer				
- Baseline	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 3	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 6	9	8 (88,9)	9	8 (88,9)
- Monat 12	8	7 (87,5)	9	8 (88,9)
- Monat 18	7	6 (85,7)	8	8 (100,0)
- Monat 24	6	5 (83,3)	6	5 (83,3)
- 30 Tage-Follow-up	8	6 (75,0)	7	7 (100,0)
- 6 Monate-Follow-up	5	4 (80,0)	2	2 (100,0)
- 12 Monate-Follow-up	3	2 (66,7)	0	0
Datenschnitt: 01.04.2021				
Safety-Population (Kohorte 1)				
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen				
Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; EQ-5D: Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Veränderung der EQ-5D VAS																			
Prämenopausal	478 77,47 (15,05)	450 77,93 (15,63)	441 78,89 (16,20)	428 79,21 (16,19)	404 80,01 (14,58)	355 80,88 (15,33)	345 80,52 (15,37)	199 81,09 (15,39)	1,71 (0,48)	471 78,50 (15,39)	441 79,36 (14,58)	436 81,28 (14,15)	407 81,85 (13,88)	378 81,87 (15,28)	334 81,39 (15,68)	347 81,57 (14,16)	194 82,24 (15,94)	2,28 (0,49)	-0,57 [-1,91;0,78] 0,4082 -0,05 [-0,18;0,07]
Postmenopausal	1.090 78,16 (16,34)	1.007 76,91 (15,98)	980 78,60 (14,80)	928 78,81 (15,56)	890 78,55 (15,12)	794 78,97 (15,47)	798 79,25 (15,40)	430 79,47 (14,47)	-0,35 (0,31)	1.092 78,53 (14,92)	1.033 79,45 (15,03)	1.021 80,29 (14,62)	945 80,05 (14,95)	901 80,45 (14,76)	792 80,43 (15,57)	774 80,88 (15,19)	425 79,96 (15,89)	1,13 (0,31)	-1,49 [-2,35;-0,62] 0,0008 -0,14 [-0,23;-0,06]
Männer	9 80,22 (17,73)	8 84,63 (11,13)	8 81,88 (9,22)	6 80,00 (16,43)	5 73,00 (10,95)	4 73,75 (16,01)	5 77,00 (8,37)	5	6	8 75,00 (11,02)	8 85,00 (8,86)	8 86,00 (10,73)	8 81,38 (16,82)	8 79,38 (18,02)	5 79,80 (9,63)	7 79,57 (11,16)	5	6	6

Datenschnitt: 01.04.2021
 Safety-Population (Kohorte 1)
 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen
 2: 30 Tage-Follow-up
 3: 6 Monate-Follow-up
 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung der EQ-5D VAS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der EQ-5D VAS haben
 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen.
 6: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.
 Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; VAS: Visuelle Analogskala; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verlauf des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (MMRM-Analysen) zeigte statistisch signifikante Unterschiede bei den postmenopausalen Patientinnen. Auf Basis des 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird die vom IQWiG vorgeschlagene Irrelevanzschwelle von 0,2 [59] (bzw. hier -0,2) nicht unterschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,14 [-0,23; -0,06]), daher wird von keinem klinisch relevanten Effekt ausgegangen.

Es deutet sich zudem eine Erholung der anfänglichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm an, nach Therapieende gleichen sich die ohnehin geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nahezu vollständig an.

Für prämenopausale Patientinnen in der Studie MONARCH-E zeigte die MMRM-Analyse des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde dort auf einen statistischen Test verzichtet.

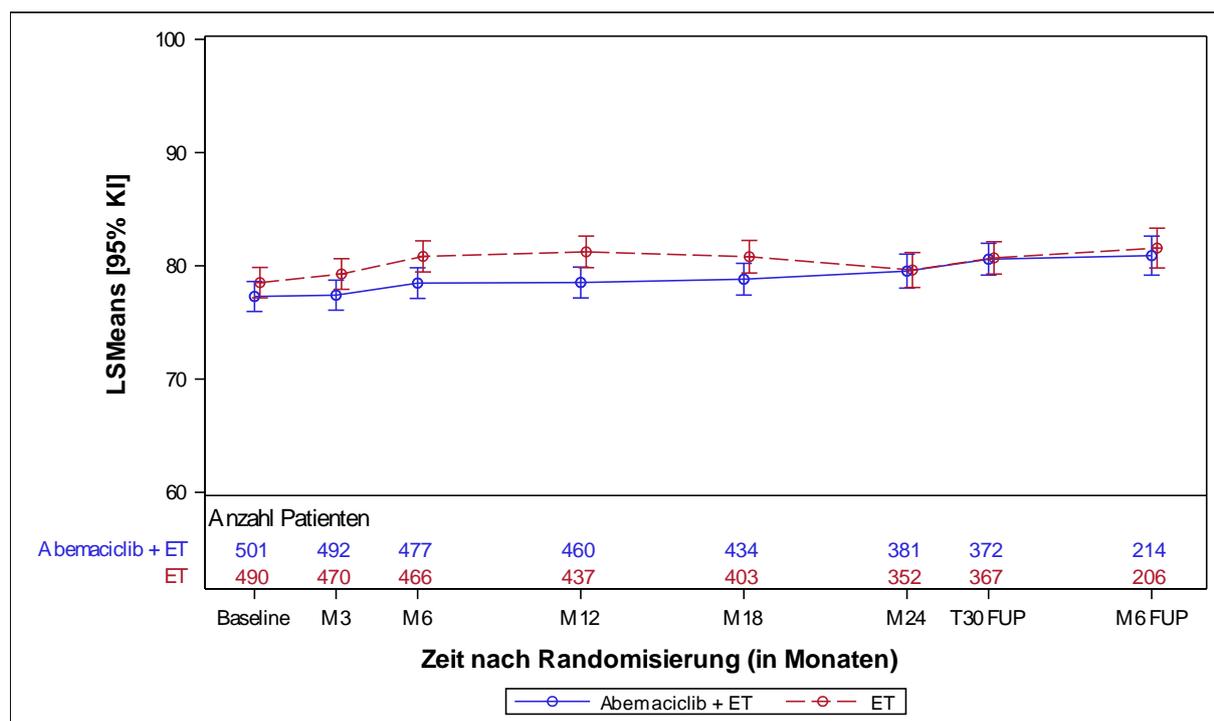


Abbildung 11: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ET: Endokrine Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag; VAS: Visuelle Analogskala

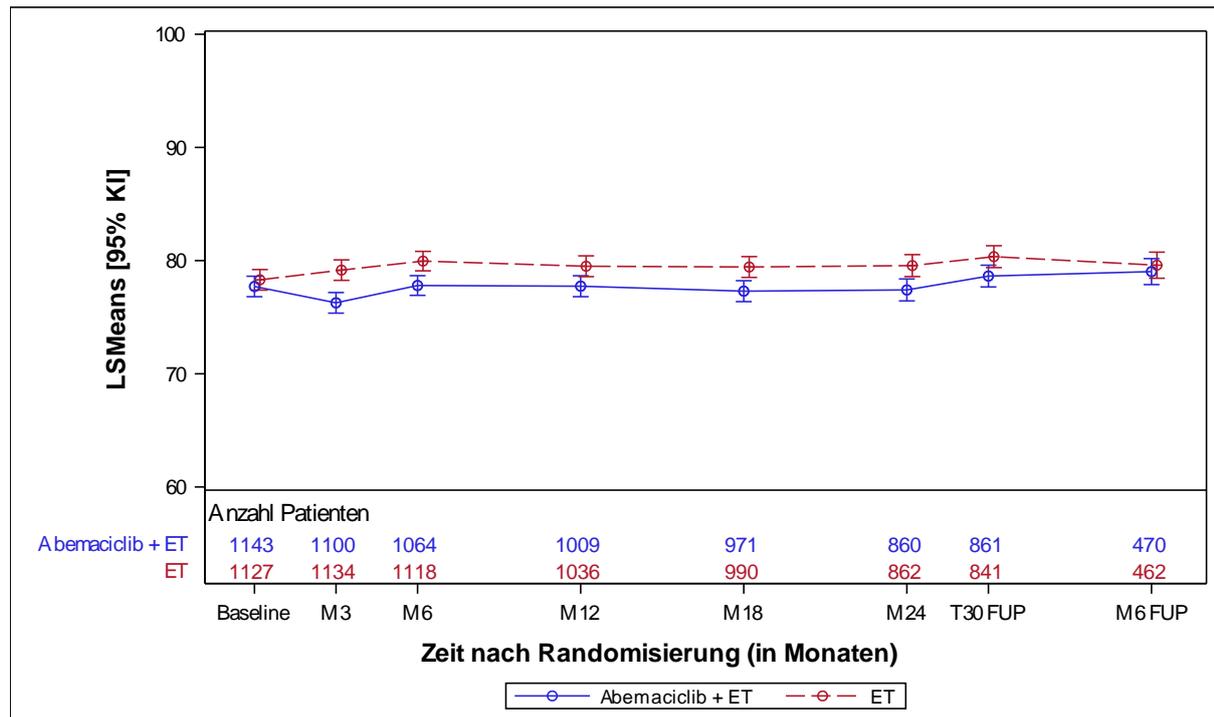


Abbildung 12: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ET: Endokrine Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag; VAS: Visuelle Analogskala

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 ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Dieser wird anhand des patientenrelevanten und validierten Messinstruments EQ-5D VAS untersucht. Als patientenberichteter Endpunkt ist die subjektive Interpretation durch Endpunkterheber ausgeschlossen.

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 [42, 44]. Die Ergebnisse zum Endpunkt werden daher als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext erachtet.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Die Symptomatik der Fatigue anhand des FACIT-Fatigue war sekundärer Endpunkt der Studie. Der Patientenfragebogen FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 108 annehmen, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue bedeuten. Der gesamte Endpunkt sowie die Ergebnisse der 13 einzelnen Fragen wurden analysiert und dargestellt.</p> <p><i>MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline</i></p> <p>Der Verlauf wird mittels Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage-Follow-up, 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des FACIT-Fatigue-Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite) berechnet, zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der FACIT-Fatigue haben. Zudem wurde für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz mittels Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue wird auf Basis der Safety-Population (Kohorte 1) analysiert. FACIT-Fatigue war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle 4-40 dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate Follow-up lagen die Rücklaufquoten in 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue wurde demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Prämenopausal				
- Baseline	553	537 (97,1)	535	518 (96,8)
- Monat 3	519	500 (96,3)	506	482 (95,3)
- Monat 6	502	486 (96,8)	494	473 (95,7)
- Monat 12	491	470 (95,7)	477	444 (93,1)
- Monat 18	473	445 (94,1)	445	412 (92,6)
- Monat 24	410	387 (94,4)	386	359 (93,0)
- 30 Tage-Follow-up	442	377 (85,3)	442	372 (84,2)

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
- 6 Monate-Follow-up	270	216 (80,0)	261	209 (80,1)
- 12 Monate-Follow-up	120	85 (70,8)	129	92 (71,3)
Postmenopausal				
- Baseline	1.283	1.246 (97,1)	1.265	1.225 (96,8)
- Monat 3	1.194	1.129 (94,6)	1.216	1.146 (94,2)
- Monat 6	1.151	1.089 (94,6)	1.185	1.131 (95,4)
- Monat 12	1.096	1.027 (93,7)	1.141	1.057 (92,6)
- Monat 18	1.065	988 (92,8)	1.096	1.011 (92,2)
- Monat 24	938	868 (92,5)	955	875 (91,6)
- 30 Tage-Follow-up	1.047	886 (84,6)	1037	860 (82,9)
- 6 Monate-Follow-up	611	483 (79,1)	611	468 (76,6)
- 12 Monate-Follow-up	285	196 (68,8)	268	184 (68,7)
Männer				
- Baseline	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 3	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 6	9	8 (88,9)	9	8 (88,9)
- Monat 12	8	7 (87,5)	9	8 (88,9)
- Monat 18	7	6 (85,7)	8	8 (100,0)
- Monat 24	6	5 (83,3)	6	5 (83,3)
- 30 Tage-Follow-up	8	6 (75,0)	7	7 (100,0)
- 6 Monate-Follow-up	5	4 (80,0)	2	2 (100,0)
- 12 Monate-Follow-up	3	2 (66,7)	0	0
Datenschnitt: 01.04.2021				
Safety-Population (Kohorte 1)				
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen				
Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1)

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des FACIT-Fatigue																			
Prämenopausal	476 40,35 (9,18)	447 38,90 (9,80)	438 39,34 (10,01)	427 39,45 (9,69)	399 39,20 (10,05)	353 39,44 (10,68)	341 40,41 (9,96)	193 40,11 (9,65)	-0,96 (0,28)	467 40,33 (8,84)	441 40,68 (9,09)	425 41,77 (8,28)	403 41,57 (8,91)	378 41,98 (8,71)	337 41,28 (9,43)	343 41,52 (9,38)	195 41,39 (8,73)	0,70 (0,28)	-1,65 [-2,44;-0,87] <.0001 -0,27 [-0,40;-0,14]
Postmenopausal	1.075 40,22 (9,39)	990 38,32 (9,85)	957 39,07 (9,64)	889 39,33 (9,37)	858 39,05 (9,65)	761 39,54 (9,31)	779 40,03 (9,43)	434 40,30 (9,10)	-1,26 (0,19)	1.077 39,54 (9,58)	1.001 40,19 (9,13)	988 40,07 (9,33)	925 40,35 (8,96)	880 40,60 (9,13)	776 40,78 (9,18)	762 40,53 (9,49)	414 40,00 (9,91)	0,42 (0,19)	-1,68 [-2,20;-1,15] <.0001 -0,27 [-0,35;-0,18]
Männer	9 44,00 (7,45)	8 42,13 (5,03)	8 45,88 (4,76)	5 38,20 (14,02)	5 42,40 (5,86)	4 41,00 (9,70)	5 47,80 (2,17)	5	6	8 46,00 (7,33)	8 42,75 (8,12)	7 48,00 (7,59)	8 45,00 (8,80)	8 42,00 (10,50)	5 42,00 (11,34)	7 43,86 (11,35)	5	6	6

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]

Datenschnitt: 01.04.2021

Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen

2: 30 Tage Follow-up

3: 6 Monate-Follow-up

4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACIT-Fatigue-Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Score haben.

5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen.

6: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.

Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verlauf der Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue (MMRM-Analysen) zeigte signifikante Unterschiede bei den prämenopausalen- sowie postmenopausalen Patientinnen.

Auf Basis des 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird die vom IQWiG vorgeschlagene Irrelevanzschwelle von 0,2 [59] (bzw. hier -0,2) nicht unterschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,27 [-0,40; -0,14] für prämenopausale Patientinnen; -0,27 [-0,35; -0,18] für postmenopausale Patientinnen).

Es deutet sich zudem eine Erholung der anfänglichen Zunahme der Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm an; nach Therapieende gleichen sich die ohnehin geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nahezu vollständig an.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde auf einen statistischen Test verzichtet.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse Veränderung des FACIT-Fatigue (Single Items) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel fatigued																			
Prämenopausal	487 1,12 (1,06)	464 1,27 (1,09)	454 1,24 (1,05)	444 1,30 (1,10)	421 1,29 (1,10)	366 1,25 (1,19)	353 1,08 (1,06)	200 1,12 (1,02)	0,12 (0,03)	477 1,16 (1,05)	456 1,11 (1,09)	446 1,04 (1,00)	417 1,02 (1,06)	389 0,97 (1,02)	344 1,01 (1,09)	354 0,99 (1,04)	198 0,97 (0,99)	-0,08 (0,03)	0,20 [0,11;0,29] <.0001 0,28 [0,16;0,41]
Postmenopausal	1.109 1,13 (1,03)	1.040 1,37 (1,12)	1.012 1,27 (1,08)	956 1,26 (1,07)	917 1,28 (1,10)	810 1,21 (1,05)	832 1,09 (1,00)	451 1,10 (0,96)	0,13 (0,02)	1.105 1,19 (1,06)	1.051 1,15 (1,03)	1.039 1,14 (1,05)	974 1,13 (1,06)	930 1,12 (1,02)	816 1,09 (1,04)	800 1,06 (1,05)	431 1,11 (1,08)	-0,04 (0,02)	0,17 [0,11;0,23] <.0001 0,24 [0,15;0,32]
Männer	9 0,67 (1,12)	8 1,13 (0,64)	8 0,63 (0,52)	6 1,00 (1,10)	5 0,60 (0,55)	4 0,75 (0,96)	5 0,20 (0,45)	5	6	8 0,50 (0,76)	8 1,13 (1,25)	8 0,50 (0,93)	8 0,63 (0,92)	8 0,88 (1,13)	5 0,80 (1,10)	7 0,86 (1,21)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel weak all over																			
Prämenopausal	488 0,95 (1,06)	463 1,04 (1,03)	456 1,02 (1,06)	445 1,05 (1,06)	421 1,09 (1,05)	366 1,04 (1,13)	355 0,92 (1,05)	201 0,92 (1,03)	0,08 (0,03)	478 0,94 (1,02)	455 0,91 (1,00)	445 0,78 (0,94)	417 0,76 (0,95)	389 0,77 (1,00)	343 0,80 (0,98)	355 0,89 (1,05)	199 0,86 (1,02)	-0,09 (0,03)	0,17 [0,08;0,25] 0,0001 0,25 [0,12;0,37]
Postmenopausal	1.106 0,87 (0,98)	1.040 1,06 (1,07)	1.007 1,01 (1,04)	952 1,00 (1,04)	913 1,05 (1,06)	808 1,03 (1,02)	830 0,92 (0,96)	450 0,86 (0,99)	0,16 (0,02)	1.108 0,87 (1,03)	1.054 0,85 (0,96)	1.040 0,84 (0,98)	975 0,89 (0,98)	933 0,83 (0,97)	817 0,82 (0,98)	802 0,83 (0,99)	432 0,87 (1,01)	-0,01 (0,02)	0,16 [0,11;0,22] <.0001 0,24 [0,16;0,33]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹	
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]	
Männer	9 0,56 (0,73)	8 0,50 (0,53)	8 0,25 (0,46)	5 1,00 (1,22)	5 0,20 (0,45)	4 0,50 (1,00)	5 0,00 (0,00)	5	6	8 0,63 (0,52)	8 0,63 (0,74)	7 0,43 (0,79)	8 0,50 (0,93)	8 0,75 (0,89)	5 0,80 (1,10)	7 0,71 (1,11)	5	6	6	
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel listless ('washed out')																				
Prämenopausal	487 0,72 (0,94)	462 0,90 (1,07)	454 0,86 (1,01)	443 0,88 (1,04)	419 0,92 (1,06)	366 0,88 (1,10)	354 0,81 (1,06)	201 0,82 (1,05)	0,16 (0,03)	476 0,71 (0,95)	454 0,76 (0,99)	443 0,65 (0,91)	414 0,65 (0,95)	387 0,63 (0,89)	344 0,71 (0,95)	353 0,67 (0,94)	198 0,73 (0,95)	0,01 (0,03)	0,15 [0,06;0,23] 0,0007 0,22 [0,09;0,35]	
Postmenopausal	1.098 0,73 (0,98)	1.028 0,96 (1,05)	999 0,88 (1,00)	942 0,86 (0,99)	906 0,89 (1,00)	805 0,86 (0,98)	823 0,82 (0,95)	447 0,76 (0,95)	0,16 (0,02)	1.106 0,77 (0,98)	1.045 0,78 (0,97)	1.038 0,80 (0,99)	972 0,76 (0,94)	928 0,78 (0,95)	813 0,77 (0,96)	798 0,77 (0,99)	430 0,78 (0,96)	0,03 (0,02)	0,13 [0,07;0,18] <.0001 0,19 [0,10;0,27]	
Männer	9 0,44 (0,73)	8 0,63 (0,52)	8 0,13 (0,35)	6 0,67 (0,52)	5 0,20 (0,45)	4 0,50 (1,00)	5 0,00 (0,00)	5	6	8 0,50 (0,76)	8 0,50 (0,76)	8 0,50 (0,93)	8 0,38 (0,52)	8 0,63 (0,74)	5 0,80 (0,84)	7 0,57 (0,98)	5	6	6	
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel tired																				
Prämenopausal	488 1,26 (1,04)	465 1,48 (1,14)	454 1,42 (1,11)	443 1,42 (1,09)	420 1,49 (1,10)	366 1,50 (1,18)	354 1,30 (1,11)	202 1,40 (1,07)	0,18 (0,03)	476 1,27 (1,04)	455 1,28 (1,07)	442 1,19 (1,01)	413 1,22 (1,05)	387 1,22 (1,07)	342 1,25 (1,08)	354 1,14 (1,06)	199 1,17 (1,07)	-0,01 (0,03)	0,19 [0,10;0,28] <.0001 0,27 [0,14;0,39]	
Postmenopausal	1.103 1,19 (1,01)	1.039 1,41 (1,06)	1.007 1,29 (1,05)	946 1,28 (1,06)	906 1,33 (1,06)	804 1,24 (1,01)	829 1,16 (0,99)	451 1,13 (0,96)	0,11 (0,02)	1.107 1,24 (1,03)	1.050 1,21 (1,02)	1.038 1,22 (1,03)	971 1,16 (0,99)	926 1,17 (1,00)	810 1,16 (1,02)	797 1,14 (1,03)	433 1,16 (1,03)	-0,04 (0,02)	0,14 [0,09;0,20] <.0001 0,21 [0,12;0,29]	

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 1,11 (0,93)	8 1,13 (0,83)	8 0,63 (0,52)	6 1,50 (1,05)	5 1,20 (0,84)	4 1,00 (0,82)	5 0,40 (0,55)	5	6	8 0,75 (0,89)	8 1,13 (1,13)	8 0,88 (1,36)	8 0,63 (0,92)	8 1,00 (0,93)	5 1,00 (1,00)	7 1,00 (1,15)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have trouble starting things because I am tired																			
Prämenopausal	488 0,84 (1,03)	465 0,97 (1,06)	456 0,96 (1,09)	444 0,96 (1,09)	419 0,98 (1,14)	367 0,95 (1,14)	355 0,90 (1,08)	202 0,90 (1,06)	0,12 (0,03)	478 0,86 (1,01)	457 0,88 (1,06)	447 0,74 (0,91)	417 0,79 (0,98)	389 0,74 (0,94)	344 0,81 (1,03)	355 0,75 (0,99)	199 0,80 (0,97)	-0,03 (0,03)	0,15 [0,06;0,24] 0,0012 0,21 [0,08;0,33]
Postmenopausal	1.106 0,83 (1,02)	1.042 1,01 (1,06)	1.010 0,94 (1,03)	949 0,94 (1,04)	912 0,96 (1,05)	809 0,90 (1,01)	826 0,90 (1,03)	451 0,82 (1,00)	0,12 (0,02)	1.108 0,86 (1,03)	1.052 0,84 (1,02)	1.038 0,83 (1,00)	974 0,81 (0,96)	933 0,81 (1,00)	816 0,84 (1,02)	800 0,78 (1,00)	430 0,90 (1,03)	-0,02 (0,02)	0,14 [0,08;0,20] <.0001 0,20 [0,12;0,28]
Männer	9 0,33 (0,71)	8 0,63 (0,74)	8 0,63 (0,74)	6 1,00 (1,67)	5 0,80 (0,45)	4 0,75 (0,96)	5 0,20 (0,45)	5	6	8 0,75 (1,16)	8 0,88 (0,99)	8 0,75 (1,39)	8 0,63 (1,19)	8 0,75 (1,16)	5 0,80 (1,10)	7 0,71 (1,25)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have trouble finishing things because I am tired																			
Prämenopausal	485 0,81 (1,01)	460 0,93 (1,06)	452 0,89 (1,09)	439 0,91 (1,09)	419 0,92 (1,08)	365 0,91 (1,11)	353 0,84 (1,10)	200 0,89 (1,10)	0,10 (0,03)	476 0,88 (1,00)	456 0,84 (1,03)	444 0,75 (0,97)	414 0,78 (1,00)	386 0,71 (0,89)	344 0,81 (1,00)	353 0,76 (1,00)	199 0,77 (0,98)	-0,04 (0,03)	0,13 [0,05;0,22] 0,0024 0,20 [0,07;0,32]
Postmenopausal	1.103 0,84 (1,02)	1.033 1,02 (1,07)	1.004 0,93 (1,01)	947 0,90 (1,01)	903 0,96 (1,03)	805 0,89 (1,00)	823 0,89 (1,03)	446 0,80 (0,97)	0,10 (0,02)	1.108 0,87 (1,03)	1.051 0,86 (1,03)	1.035 0,86 (1,02)	973 0,81 (0,97)	930 0,78 (0,99)	812 0,80 (1,00)	800 0,77 (1,01)	429 0,87 (1,04)	-0,03 (0,02)	0,14 [0,08;0,19] <.0001 0,20 [0,12;0,28]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 0,44 (0,73)	8 0,75 (0,71)	8 0,38 (0,52)	6 0,83 (1,60)	5 1,00 (1,22)	4 1,00 (1,41)	5 0,20 (0,45)	5	6	8 0,50 (1,07)	8 0,88 (1,13)	8 0,50 (1,41)	8 0,63 (1,19)	8 0,75 (1,16)	5 0,80 (1,10)	7 0,57 (0,98)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have energy																			
Prämenopausal	487 2,33 (0,98)	462 2,18 (1,01)	454 2,25 (0,99)	444 2,21 (1,00)	420 2,27 (1,02)	363 2,22 (1,08)	353 2,31 (1,01)	201 2,33 (1,01)	-0,06 (0,03)	476 2,22 (1,06)	455 2,27 (1,05)	442 2,37 (1,03)	415 2,33 (1,03)	385 2,35 (0,98)	342 2,28 (1,04)	352 2,36 (1,05)	198 2,33 (1,11)	0,06 (0,03)	-0,12 [-0,21;-0,03] 0,0062 -0,18 [-0,30;-0,05]
Postmenopausal	1.105 2,23 (1,07)	1.038 2,06 (1,07)	1.004 2,13 (1,07)	947 2,13 (1,05)	912 2,09 (1,05)	808 2,13 (1,06)	819 2,16 (1,06)	449 2,18 (0,97)	-0,11 (0,02)	1.106 2,16 (1,07)	1.050 2,30 (1,03)	1.037 2,26 (1,04)	971 2,24 (1,06)	929 2,24 (1,07)	813 2,24 (1,03)	797 2,22 (1,04)	432 2,15 (1,04)	0,04 (0,02)	-0,15 [-0,21;-0,10] <,0001 -0,22 [-0,31;-0,14]
Männer	9 2,44 (1,24)	8 2,38 (1,30)	8 3,00 (0,76)	6 2,33 (0,82)	5 2,20 (0,84)	4 2,00 (0,82)	5 3,00 (0,00)	5	6	8 3,38 (0,74)	8 3,00 (0,76)	8 3,38 (0,74)	8 2,38 (1,19)	8 2,25 (1,28)	5 2,80 (0,45)	7 2,86 (1,07)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am able to do usual activities																			
Prämenopausal	484 2,76 (1,03)	462 2,73 (0,98)	451 2,79 (1,04)	440 2,77 (1,03)	415 2,85 (1,04)	363 2,85 (1,04)	352 2,80 (0,98)	200 2,80 (0,97)	0,03 (0,03)	475 2,71 (1,10)	452 2,83 (1,04)	443 2,91 (1,00)	414 2,97 (0,99)	387 3,02 (0,97)	341 2,96 (0,99)	350 2,86 (1,05)	198 2,90 (1,01)	0,15 (0,03)	-0,12 [-0,21;-0,04] 0,0037 -0,19 [-0,31;-0,06]
Postmenopausal	1.105 2,62 (1,10)	1.040 2,50 (1,13)	1.005 2,57 (1,06)	950 2,66 (1,01)	907 2,58 (1,07)	805 2,59 (1,09)	822 2,63 (1,07)	449 2,57 (1,04)	-0,06 (0,02)	1.105 2,57 (1,13)	1.049 2,69 (1,06)	1.033 2,68 (1,04)	970 2,70 (1,03)	924 2,72 (1,05)	810 2,76 (1,03)	796 2,63 (1,11)	431 2,60 (1,13)	0,07 (0,02)	-0,13 [-0,18;-0,07] <,0001 -0,17 [-0,26;-0,09]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 2,89 (1,05)	8 2,75 (0,89)	8 3,13 (0,99)	6 2,50 (1,64)	5 2,80 (1,10)	4 2,00 (1,15)	5 3,00 (0,71)	5	6	8 3,75 (0,46)	8 3,50 (0,53)	8 3,63 (0,52)	8 3,63 (0,52)	8 2,50 (1,69)	5 3,40 (0,89)	7 3,57 (1,13)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I need to sleep during the day																			
Prämenopausal	487 0,98 (1,04)	463 1,05 (1,03)	455 1,10 (1,10)	444 1,03 (1,08)	420 1,05 (1,09)	366 0,95 (1,02)	353 0,89 (1,03)	201 0,95 (1,01)	0,03 (0,03)	477 0,90 (0,99)	453 0,87 (0,98)	445 0,82 (0,98)	416 0,84 (1,00)	388 0,73 (0,95)	343 0,75 (0,92)	353 0,76 (1,00)	199 0,88 (1,03)	-0,10 (0,03)	0,14 [0,05;0,22] 0,0022 0,20 [0,07;0,32]
Postmenopausal	1.104 0,95 (1,05)	1.040 1,07 (1,02)	1.006 1,01 (1,01)	946 1,00 (1,03)	913 0,95 (0,96)	807 0,89 (0,96)	826 0,84 (0,93)	448 0,86 (0,97)	0,02 (0,02)	1.104 0,97 (1,02)	1.047 0,97 (1,03)	1.032 0,97 (0,99)	969 0,96 (1,02)	929 0,90 (1,01)	810 0,88 (1,00)	793 0,89 (0,97)	430 0,90 (1,02)	-0,02 (0,02)	0,04 [-0,02;0,09] 0,2094 0,05 [-0,03;0,14]
Männer	9 1,00 (0,71)	8 1,00 (0,93)	8 0,88 (0,64)	6 1,50 (0,84)	5 1,40 (0,89)	4 1,00 (0,82)	5 1,00 (0,00)	5	6	8 0,75 (1,49)	8 0,63 (0,92)	8 0,88 (1,64)	8 0,63 (1,19)	8 0,50 (0,93)	5 1,00 (1,41)	7 0,43 (0,79)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am too tired to eat																			
Prämenopausal	488 0,18 (0,56)	463 0,28 (0,66)	455 0,25 (0,61)	444 0,28 (0,65)	422 0,29 (0,69)	367 0,29 (0,67)	354 0,24 (0,63)	202 0,24 (0,62)	0,09 (0,02)	477 0,17 (0,53)	455 0,16 (0,48)	444 0,13 (0,43)	416 0,16 (0,51)	387 0,17 (0,52)	343 0,19 (0,54)	354 0,18 (0,52)	198 0,25 (0,65)	0,03 (0,02)	0,07 [0,02;0,12] 0,0087 0,17 [0,04;0,30]
Postmenopausal	1.108 0,21 (0,59)	1.041 0,28 (0,63)	1.011 0,28 (0,64)	950 0,27 (0,65)	910 0,26 (0,62)	808 0,30 (0,68)	828 0,25 (0,61)	450 0,24 (0,61)	0,06 (0,01)	1.108 0,23 (0,62)	1.054 0,22 (0,60)	1.036 0,21 (0,56)	972 0,21 (0,59)	930 0,23 (0,62)	815 0,23 (0,61)	796 0,24 (0,65)	432 0,26 (0,68)	0,01 (0,01)	0,05 [0,01;0,08] 0,0073 0,11 [0,03;0,20]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 0,00 (0,00)	8 0,13 (0,35)	8 0,25 (0,71)	6 0,50 (0,84)	5 0,40 (0,89)	4 0,00 (0,00)	5 0,00 (0,00)	5	6	8 0,00 (0,00)	8 0,25 (0,71)	8 0,25 (0,71)	8 0,13 (0,35)	8 0,25 (0,71)	5 0,40 (0,55)	7 0,43 (0,79)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I need help doing my usual activities																			
Prämenopausal	488 0,50 (0,88)	465 0,52 (0,88)	455 0,45 (0,85)	445 0,42 (0,77)	421 0,43 (0,78)	366 0,50 (0,94)	355 0,46 (0,86)	202 0,53 (0,90)	-0,00 (0,02)	478 0,45 (0,79)	457 0,39 (0,77)	447 0,33 (0,71)	416 0,38 (0,73)	389 0,36 (0,71)	344 0,40 (0,75)	355 0,40 (0,78)	199 0,40 (0,75)	-0,06 (0,02)	0,06 [-0,01;0,12] 0,1090 0,10 [-0,02;0,23]
Postmenopausal	1.109 0,47 (0,82)	1.040 0,56 (0,86)	1.012 0,54 (0,85)	951 0,54 (0,89)	914 0,54 (0,87)	813 0,54 (0,86)	831 0,54 (0,83)	451 0,53 (0,91)	0,07 (0,02)	1.110 0,58 (0,93)	1.053 0,51 (0,87)	1.040 0,52 (0,84)	976 0,48 (0,82)	933 0,45 (0,81)	816 0,46 (0,82)	800 0,51 (0,85)	432 0,55 (0,90)	-0,03 (0,02)	0,10 [0,05;0,15] <,0001 0,17 [0,08;0,25]
Männer	9 0,11 (0,33)	8 0,00 (0,00)	8 0,13 (0,35)	6 0,17 (0,41)	5 0,20 (0,45)	4 0,50 (1,00)	5 0,00 (0,00)	5	6	8 0,13 (0,35)	8 0,25 (0,46)	8 0,25 (0,71)	8 0,13 (0,35)	8 0,13 (0,35)	5 0,40 (0,89)	7 0,14 (0,38)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am frustrated by being too tired to do the things I want to do																			
Prämenopausal	487 0,69 (1,04)	465 0,81 (1,05)	455 0,80 (1,09)	445 0,80 (1,07)	422 0,78 (1,09)	367 0,78 (1,12)	354 0,68 (1,02)	202 0,67 (1,03)	0,08 (0,03)	478 0,72 (1,12)	457 0,72 (1,07)	446 0,62 (1,01)	416 0,68 (1,01)	388 0,62 (0,94)	344 0,69 (1,04)	355 0,65 (1,00)	199 0,71 (1,02)	0,00 (0,03)	0,08 [-0,01;0,16] 0,0827 0,11 [-0,01;0,24]
Postmenopausal	1.109 0,76 (1,12)	1.043 0,89 (1,16)	1.013 0,86 (1,12)	953 0,82 (1,09)	916 0,82 (1,08)	813 0,78 (1,06)	829 0,77 (1,05)	450 0,72 (1,04)	0,09 (0,02)	1.108 0,79 (1,15)	1.055 0,73 (1,05)	1.038 0,73 (1,03)	977 0,73 (1,05)	933 0,68 (1,02)	814 0,70 (1,04)	800 0,68 (1,03)	434 0,78 (1,09)	-0,04 (0,02)	0,13 [0,08;0,19] <,0001 0,19 [0,11;0,28]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 0,22 (0,44)	8 0,50 (0,53)	8 0,25 (0,46)	6 0,83 (1,60)	5 0,40 (0,55)	4 0,50 (1,00)	5 0,00 (0,00)	5	6	8 0,63 (1,41)	8 0,63 (0,92)	8 0,88 (1,64)	8 0,50 (0,93)	8 0,63 (1,19)	5 0,80 (1,10)	7 0,71 (1,25)	5	6	6
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have to limit my social activity because I am tired																			
Prämenopausal	488 0,69 (0,94)	465 0,75 (1,01)	455 0,71 (0,99)	444 0,70 (0,97)	422 0,69 (0,98)	366 0,74 (1,10)	355 0,64 (0,98)	202 0,67 (0,98)	0,03 (0,03)	478 0,66 (0,97)	457 0,65 (0,96)	447 0,57 (0,92)	416 0,62 (0,95)	389 0,51 (0,87)	344 0,60 (0,95)	355 0,57 (0,93)	199 0,61 (0,90)	-0,04 (0,03)	0,07 [-0,01;0,15] 0,0909 0,11 [-0,02;0,24]
Postmenopausal	1.109 0,77 (1,01)	1.044 0,86 (1,06)	1.010 0,79 (1,03)	956 0,81 (1,01)	916 0,78 (1,02)	812 0,73 (1,01)	827 0,72 (0,98)	451 0,71 (0,99)	0,05 (0,02)	1.106 0,78 (1,06)	1.054 0,70 (1,02)	1.037 0,70 (0,99)	976 0,67 (0,93)	932 0,62 (0,94)	813 0,63 (0,95)	800 0,63 (0,96)	434 0,71 (1,05)	-0,09 (0,02)	0,14 [0,08;0,19] <,0001 0,21 [0,12;0,29]
Männer	9 0,44 (1,01)	8 0,63 (1,06)	8 0,13 (0,35)	6 0,67 (1,63)	5 0,20 (0,45)	4 0,50 (1,00)	5 0,20 (0,45)	5	6	8 0,00 (0,00)	8 0,88 (0,99)	8 0,25 (0,46)	8 0,25 (0,71)	8 0,50 (0,93)	5 0,60 (0,89)	7 0,43 (0,79)	5	6	6
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population (Kohorte 1)																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen																			
2: 30 Tage Follow-up																			
3: 6 Monate-Follow-up																			
4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACIT-F Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-F Score haben.																			
5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen.																			
6: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

Die ergänzende Analyse der FACIT-Fatigue (Single Items) zeigt keine Auffälligkeiten.

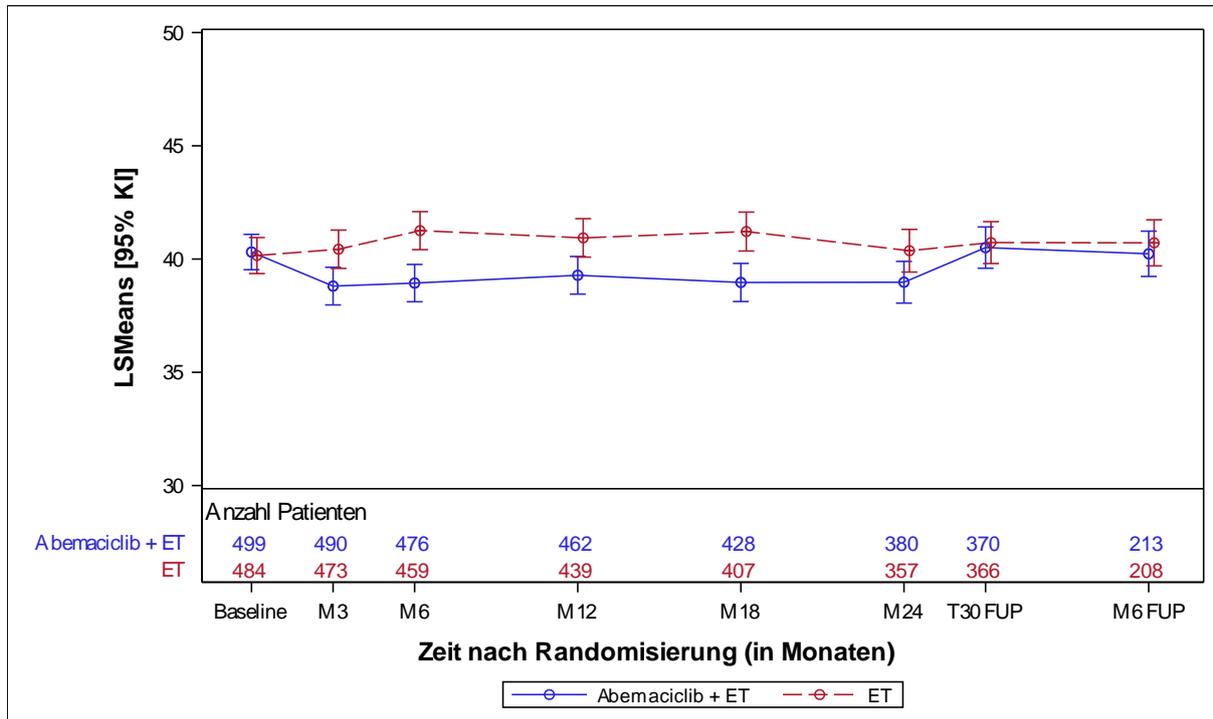


Abbildung 13: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

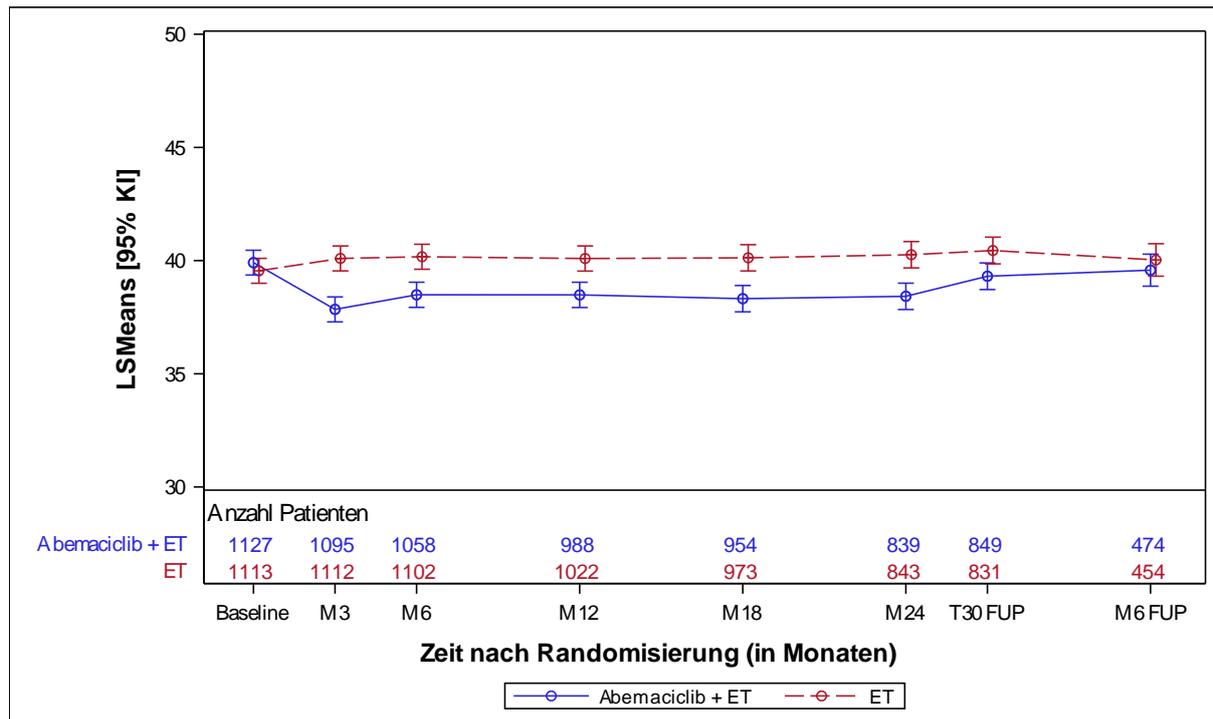


Abbildung 14: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

Der besseren Übersichtlichkeit wegen werden die Verlaufsgrafiken der einzelnen Items in Anhang 4-G dargestellt.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Die Symptomatik ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Diese wird anhand des patientenrelevanten und validierten Messinstruments FACIT-Fatigue

untersucht. Als patientenberichteter Endpunkt ist die subjektive Interpretation durch Endpunkterheber ausgeschlossen.

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein standardisiertes und validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Krebspatienten entwickelt wurde und in der Indikation Brustkrebs häufig Anwendung findet [14, 47, 48, 82]. Die im vorliegenden Dossier verwendeten Operationalisierungen der FACIT-Fatigue sind eindeutig definiert, von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu diesem Endpunkt auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.6 Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Die Symptomatik anhand des FACT-ES war sekundärer Endpunkt der Studie. Der Patientenfragebogen FACT-ES besteht aus 18 (bzw. 19) Items, die die Symptomatik messen, die speziell aus einer endokrinen Therapie resultiert. Dargestellt wird der Fragebogen FACT-ES 19 sowie FACT-ES 18, bei dem die letzte Frage entfernt wurde.</p> <p><i>MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline</i></p> <p>Der Verlauf wird mittels Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage Follow-up, 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst.</p> <p>Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des jeweiligen FACT-ES-Scores = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite) berechnet, zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen Scores haben. Zudem wurde für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz mittels Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet.</p> <p>Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des FACT-ES 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES wird auf Basis der Safety-Population (Kohorte 1) analysiert. FACT-ES war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES wurde demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für FACT-ES aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquoten (%)
Prämenopausal				
- Baseline	553	538 (97,3)	535	519 (97,0)
- Monat 3	519	501 (96,5)	506	482 (95,3)
- Monat 6	502	484 (96,4)	494	475 (96,2)
- Monat 12	491	470 (95,7)	477	445 (93,3)
- Monat 18	473	445 (94,1)	445	411 (92,4)
- Monat 24	410	386 (94,1)	386	357 (92,5)

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
- 30 Tage-Follow-up	442	376 (85,1)	442	372 (84,2)
- 6 Monate-Follow-up	270	217 (80,4)	261	209 (80,1)
- 12 Monate-Follow-up	120	85 (70,8)	129	92 (71,3)
Postmenopausal				
- Baseline	1.283	1.243 (96,9)	1.265	1.223 (96,7)
- Monat 3	1.194	1.128 (94,5)	1.216	1.146 (94,2)
- Monat 6	1.151	1.088 (94,5)	1.185	1.132 (95,5)
- Monat 12	1.096	1.026 (93,6)	1.141	1.056 (92,6)
- Monat 18	1.065	984 (92,4)	1.096	1.009 (92,1)
- Monat 24	938	862 (91,9)	955	874 (91,5)
- 30 Tage-Follow-up	1047	884 (84,4)	1037	860 (82,9)
- 6 Monate-Follow-up	611	484 (79,2)	611	468 (76,6)
- 12 Monate-Follow-up	285	195 (68,4)	268	184 (68,7)
Männer				
- Baseline	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 3	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 6	9	7 (77,8)	9	8 (88,9)
- Monat 12	8	7 (87,5)	9	8 (88,9)
- Monat 18	7	6 (85,7)	8	8 (100,0)
- Monat 24	6	5 (83,3)	6	4 (66,7)
- 30 Tage-Follow-up	8	6 (75,0)	7	7 (100,0)
- 6 Monate-Follow-up	5	4 (80,0)	2	2 (100,0)
- 12 Monate-Follow-up	3	2 (66,7)	0	0
Datenschnitt: 01.04.2021				
Safety-Population (Kohorte 1)				
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen				
Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACT-ES aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des FACT-ES 19																			
Prämenopausal	491 60,32 (9,59)	469 57,62 (10,50)	457 57,11 (11,26)	448 56,84 (11,51)	424 56,15 (11,72)	368 56,57 (12,04)	357 58,41 (10,71)	205 57,12 (11,13)	-3,12 (0,32)	478 59,84 (9,76)	457 58,77 (9,94)	449 58,99 (9,82)	418 58,81 (10,11)	387 58,14 (10,78)	342 57,85 (11,26)	355 58,45 (11,03)	198 58,31 (10,95)	-1,60 (0,32)	-1,52 [-2,40;-0,63] 0,0008 -0,22 [-0,34;-0,09]
Postmenopausal	1.107 63,70 (8,67)	1.044 61,47 (9,39)	1.010 61,56 (9,68)	955 61,19 (9,67)	913 60,92 (9,81)	807 60,70 (9,97)	830 62,29 (9,34)	451 61,97 (9,07)	-2,32 (0,18)	1.109 63,09 (8,87)	1.059 62,39 (9,23)	1.042 61,89 (9,41)	977 61,60 (9,48)	932 61,68 (9,46)	817 61,75 (9,53)	803 62,21 (9,39)	433 61,53 (9,22)	-1,40 (0,18)	-0,92 [-1,43;-0,41] 0,0004 -0,15 [-0,23;-0,07]
Männer	9 68,78 (6,89)	8 69,75 (2,55)	7 71,00 (3,21)	6 70,50 (3,39)	5 71,20 (3,70)	4 66,75 (8,54)	5 71,20 (6,14)	5	6	8 70,88 (5,33)	8 70,00 (4,57)	8 69,38 (8,11)	8 67,63 (10,18)	8 68,63 (7,01)	4 66,50 (8,19)	7 67,29 (7,52)	5	6	6
Veränderung des ESS 18																			
Prämenopausal	491 57,65 (8,95)	469 54,71 (9,89)	457 54,27 (10,62)	448 54,11 (10,77)	424 53,49 (11,00)	368 53,85 (11,23)	357 55,82 (9,94)	205 54,72 (10,46)	-3,14 (0,30)	478 57,20 (9,01)	457 56,08 (9,25)	449 56,31 (9,16)	418 56,14 (9,43)	387 55,41 (10,00)	342 55,24 (10,46)	355 55,72 (10,29)	198 55,71 (10,14)	-1,63 (0,30)	-1,51 [-2,35;-0,67] 0,0004 -0,23 [-0,35;-0,10]
Postmenopausal	1.107 61,07 (7,98)	1.044 58,80 (8,71)	1.010 58,91 (8,99)	955 58,64 (9,01)	913 58,44 (9,11)	807 58,30 (9,27)	830 59,88 (8,60)	451 59,78 (8,37)	-2,17 (0,17)	1.109 60,58 (8,20)	1.059 60,02 (8,51)	1.042 59,60 (8,68)	977 59,41 (8,76)	932 59,45 (8,72)	817 59,49 (8,80)	803 59,85 (8,63)	433 59,20 (8,54)	-1,15 (0,17)	-1,02 [-1,49;-0,55] <.0001 -0,18 [-0,26;-0,10]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 65,22 (6,72)	8 66,38 (2,20)	7 67,29 (3,30)	6 67,00 (3,10)	5 68,20 (3,27)	4 64,00 (9,45)	5 68,00 (5,83)	5	6	8 67,50 (4,14)	8 66,75 (3,65)	8 66,38 (6,80)	8 64,88 (8,49)	8 65,63 (6,23)	4 64,00 (7,12)	7 64,86 (6,23)	5	6	6

Datenschnitt: 01.04.2021

Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen

2: 30 Tage-Follow-up

3: 6 Monate-Follow-up

4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-ES Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-ES-Score haben.

5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen.

6: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.

Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der FACT-ES 19 sowie die ESS 18 zeigten analoge Ergebnisse, weswegen im Folgenden nur Ergebnisse des FACT-ES 19 beschrieben werden. Die Aussagen lassen sich auf die ESS 18 übertragen.

Der Verlauf der Symptomatik anhand des FACT-ES (FACT-ES 19; MMRM-Analysen) zeigte signifikante Unterschiede bei den prämenopausalen sowie postmenopausalen Patientinnen.

Auf Basis des 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird die vom IQWiG vorgeschlagene Irrelevanzschwelle von 0,2 [59] (bzw. hier -0,2) nicht unterschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,22 [-0,34; -0,09] für prämenopausale Patientinnen; -0,15 [-0,23; -0,07] für postmenopausale Patientinnen).

Es deutet sich zudem eine Erholung der anfänglichen Zunahme der Symptomatik anhand des FACT-ES im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm an, nach Therapieende gleichen sich die ohnehin geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nahezu vollständig an.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde für diese Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

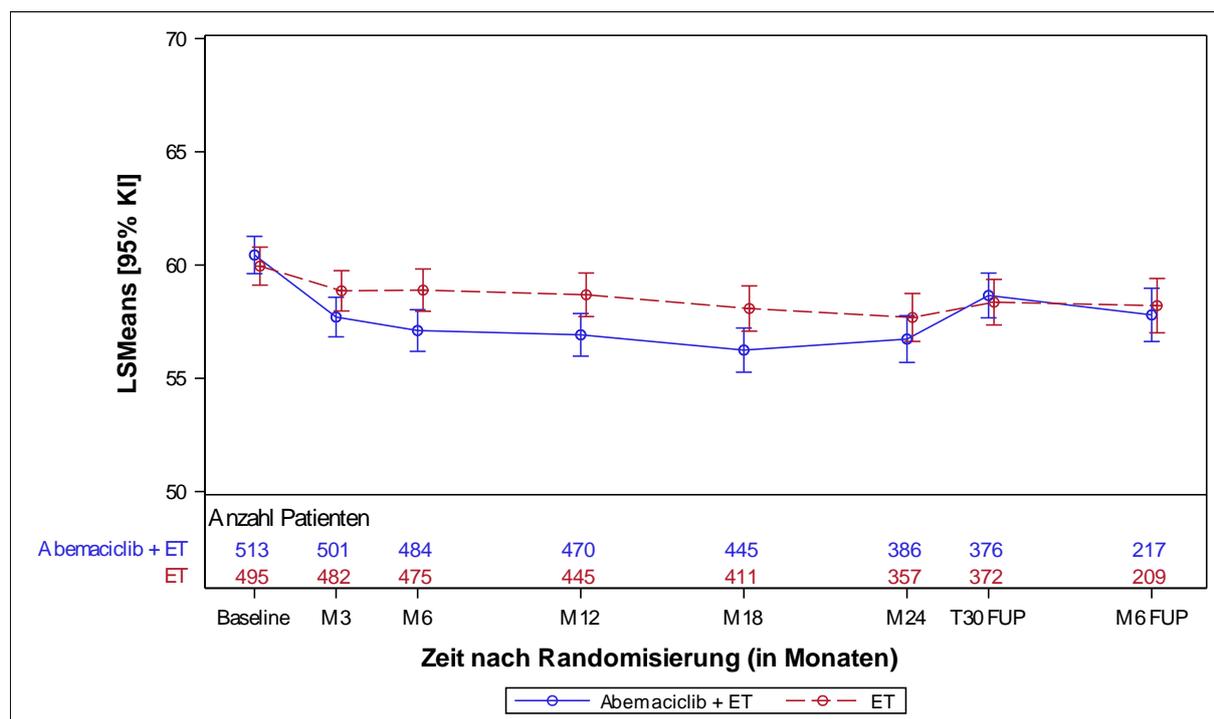


Abbildung 15: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

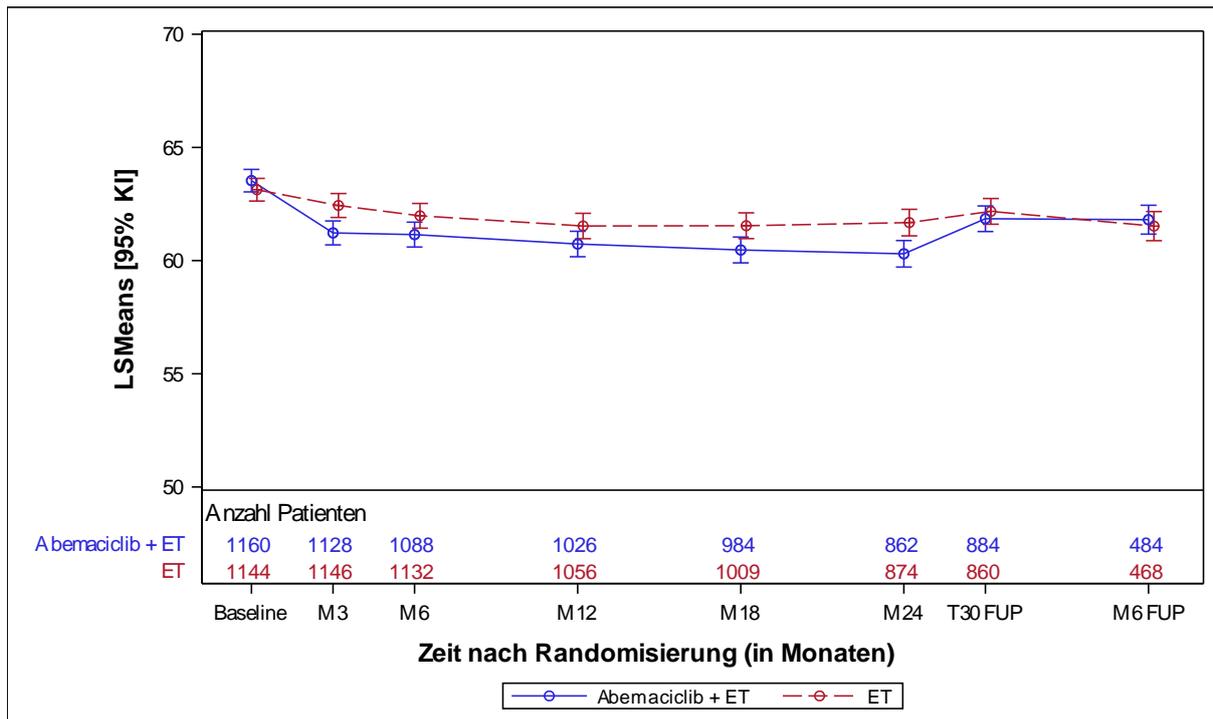


Abbildung 16: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

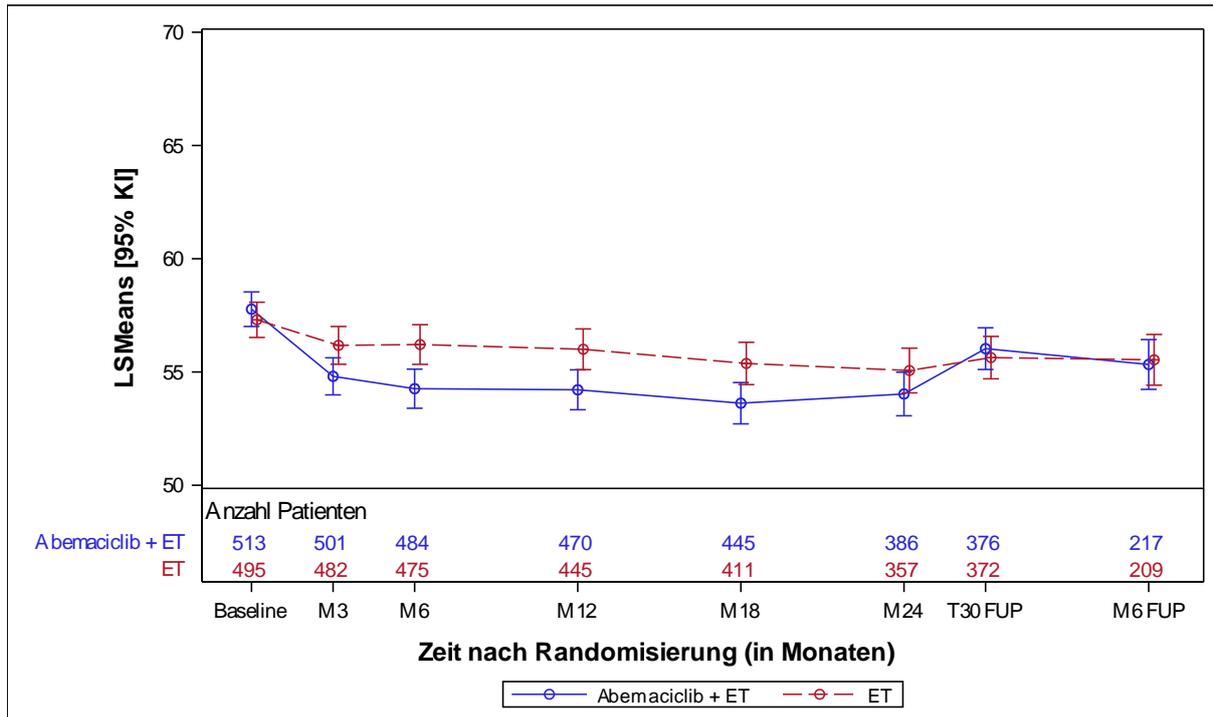


Abbildung 17: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

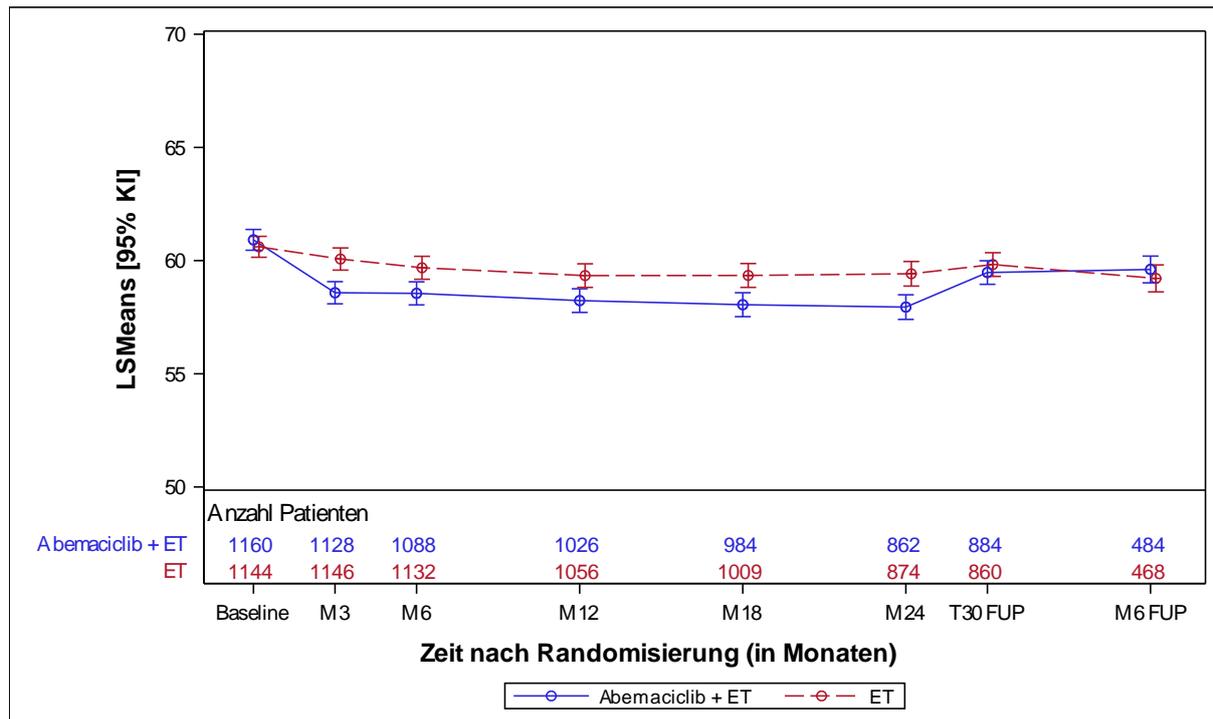


Abbildung 18: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

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 Symptomatik ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Diese wird anhand des patientenrelevanten und validierten Messinstruments FACT-ES untersucht. Als patientenberichteter Endpunkt ist die subjektive Interpretation durch Endpunkterheber ausgeschlossen.

Der FACT-ES-Fragebogen wird insgesamt als verlässliches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten in klinischen Studien empfohlen, die eine endokrine Therapie erhalten [56] und bereits in verschiedenen Studien mit Brustkrebspatienten zur Erfassung der

Lebensqualität unter einer endokrinen Therapie herangezogen [83-89]. Die im vorliegenden Dossier verwendeten Operationalisierungen des FACT-ES sind eindeutig definiert, von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu diesem Endpunkt auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B war sekundärer Endpunkt der Studie. Der Patientenfragebogen FACT-B ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-Fragebogens, welche aus folgenden Scores zusammengesetzt ist, welche neben dem FACT-B auch im Einzelnen analysiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinomspezifische Subskala (BCS) • Allgemeiner Teil des FACT-Fragebogens (FACT-G) <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliches Wohlbefinden (PWB) ○ Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) ○ Emotionales Wohlbefinden (EWB) ○ Funktionales Wohlbefinden (FWB) <p>Zusätzlich wird der Endpunkt Trial Outcome Index (TOI), welcher sich aus PWB, FWB und BCS zusammensetzt untersucht.</p> <p><i>MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline</i></p> <p>Der Verlauf wird mittels Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zu den gemessenen Zeitpunkten (Baseline, Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30 Tage-Follow-up 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Der Unterschied der Veränderung zwischen den Behandlungsarmen inklusive (95%-KI) und p-Wert wird aus dem MMRM-Modell (Veränderung des jeweiligen FACT-B-Scores = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite) berechnet, zu dem alle Visiten berücksichtigt werden, an denen mindestens 25% der Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen Scores haben. Zudem wurde für den Unterschied auch die standardisierte Mittelwertdifferenz mittels Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet.</p> <p>Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.</p>

Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B 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-E	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wird auf Basis der Safety-Population (Kohorte 1) analysiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACT zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wurde demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für FACT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population - Visite	Abemaciclib+ET ¹		ET ¹	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Prämenopausal				
- Baseline	553	538 (97,3)	535	520 (97,2)
- Monat 3	519	503 (96,9)	506	484 (95,7)
- Monat 6	502	484 (96,4)	494	475 (96,2)
- Monat 12	491	472 (96,1)	477	445 (93,3)
- Monat 18	473	445 (94,1)	445	412 (92,6)
- Monat 24	410	387 (94,4)	386	359 (93,0)
- 30 Tage-Follow-up	442	378 (85,5)	442	373 (84,4)
- 6 Monate-Follow-up	270	217 (80,4)	261	209 (80,1)
- 12 Monate-Follow-up	120	85 (70,8)	129	92 (71,3)
Postmenopausal				
- Baseline	1.283	1.246 (97,1)	1.265	1.229 (97,2)
- Monat 3	1.194	1.129 (94,6)	1.216	1.147 (94,3)
- Monat 6	1.151	1.090 (94,7)	1.185	1.134 (95,7)
- Monat 12	1.096	1.030 (94,0)	1.141	1.058 (92,7)
- Monat 18	1.065	990 (93,0)	1.096	1.012 (92,3)
- Monat 24	938	873 (93,1)	955	878 (91,9)
- 30 Tage-Follow-up	1.047	886 (84,6)	1.037	861 (83,0)
- 6 Monate-Follow-up	611	485 (79,4)	611	471 (77,1)
- 12 Monate-Follow-up	285	197 (69,1)	268	185 (69,0)
Männer				
- Baseline	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 3	10	9 (90,0)	9	8 (88,9)
- Monat 6	9	8 (88,9)	9	8 (88,9)
- Monat 12	8	7 (87,5)	9	8 (88,9)
- Monat 18	7	6 (85,7)	8	8 (100,0)
- Monat 24	6	5 (83,3)	6	5 (83,3)
- 30 Tage-Follow-up	8	6 (75,0)	7	7 (100,0)
- 6 Monate-Follow-up	5	4 (80,0)	2	2 (100,0)
- 12 Monate-Follow-up	3	2 (66,7)	0	0
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)																			
Prämenopausal	489 106,47 (17,11)	466 105,36 (18,24)	453 105,58 (19,43)	445 105,14 (19,33)	421 104,45 (19,23)	366 104,67 (20,19)	356 103,50 (20,01)	202 103,29 (18,96)	-1,60 (0,54)	477 105,86 (17,26)	457 106,35 (17,97)	445 107,64 (17,27)	417 108,33 (18,32)	382 109,14 (17,73)	342 107,88 (18,49)	352 106,30 (18,94)	196 106,69 (18,43)	1,10 (0,55)	-2,70 [-4,20;-1,19] 0,0005 -0,23 [-0,35;-0,10]
Postmenopausal	1.105 108,31 (18,20)	1.039 106,87 (18,78)	1.006 107,24 (19,07)	950 106,67 (18,98)	907 106,60 (19,49)	806 105,94 (19,16)	826 106,07 (19,32)	448 106,17 (18,57)	-2,08 (0,36)	1.110 107,72 (17,91)	1.057 108,37 (17,93)	1.039 108,35 (17,77)	973 108,23 (17,98)	931 108,40 (18,34)	820 108,12 (18,50)	802 107,23 (19,05)	436 106,46 (18,84)	-0,10 (0,36)	-1,98 [-2,98;-0,97] 0,0001 -0,16 [-0,25;-0,08]
Männer	9 114,00 (10,78)	8 116,13 (7,45)	8 120,13 (6,85)	6 111,17 (15,13)	5 110,60 (13,99)	4 118,00 (15,60)	5 116,80 (10,64)	5	6	7 114,29 (13,79)	7 114,71 (15,36)	7 114,57 (10,39)	7 116,00 (11,33)	7 116,00 (14,05)	5 115,00 (13,34)	6 108,83 (15,97)	5	6	6
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS																			
Prämenopausal	490 23,14 (5,48)	469 23,76 (5,45)	455 23,85 (5,59)	447 23,43 (5,66)	422 23,13 (5,81)	367 23,05 (5,74)	357 22,52 (5,60)	204 22,23 (5,71)	0,20 (0,16)	478 23,01 (5,41)	458 23,56 (5,48)	448 24,02 (5,47)	418 23,99 (5,42)	385 24,06 (5,34)	342 23,81 (5,36)	354 23,97 (5,25)	197 24,48 (5,09)	0,82 (0,16)	-0,63 [-1,08;-0,18] 0,0064 -0,18 [-0,30;-0,05]
Postmenopausal	1.107 23,93 (5,51)	1.042 24,57 (5,43)	1.012 24,63 (5,52)	955 24,07 (5,59)	912 24,09 (5,79)	814 23,91 (5,56)	830 23,87 (5,42)	450 23,95 (5,28)	0,24 (0,11)	1.111 23,76 (5,64)	1.057 24,37 (5,36)	1.043 24,52 (5,30)	978 24,49 (5,39)	934 24,55 (5,49)	822 24,43 (5,44)	804 24,45 (5,61)	437 24,25 (5,55)	0,63 (0,11)	-0,39 [-0,69;-0,09] 0,0109 -0,11 [-0,19;-0,02]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 24,89 (3,52)	8 26,25 (2,38)	8 27,63 (3,74)	6 24,67 (6,35)	5 26,00 (3,87)	4 27,00 (9,90)	5 28,20 (3,70)	5	6	7 26,00 (4,76)	7 26,71 (4,39)	7 25,14 (4,95)	7 27,86 (5,98)	7 26,57 (4,43)	5 24,60 (7,13)	6 24,83 (5,15)	5	6	6
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB																			
Prämenopausal	491 23,42 (4,24)	470 22,44 (4,71)	457 22,67 (4,77)	449 22,69 (4,73)	424 22,58 (4,66)	369 22,86 (4,87)	358 23,16 (4,67)	205 23,00 (4,70)	-0,64 (0,14)	478 23,23 (4,26)	458 23,31 (4,22)	449 23,53 (4,08)	418 23,65 (4,33)	387 23,82 (4,11)	344 23,48 (4,51)	356 23,12 (4,76)	198 23,21 (4,60)	0,09 (0,14)	-0,73 [-1,13;-0,33] 0,0003 -0,23 [-0,36;-0,11]
Postmenopausal	1.109 23,44 (4,22)	1.046 22,33 (4,70)	1.013 22,55 (4,52)	960 22,69 (4,52)	920 22,46 (4,72)	818 22,62 (4,57)	832 22,97 (4,68)	452 23,11 (4,54)	-0,89 (0,09)	1.111 23,14 (4,22)	1.060 23,19 (4,24)	1.046 23,31 (4,12)	979 23,26 (4,14)	937 23,36 (4,13)	822 23,40 (4,30)	805 23,26 (4,48)	437 23,26 (4,48)	-0,05 (0,09)	-0,84 [-1,10;-0,58] <,0001 -0,27 [-0,35;-0,19]
Männer	9 24,11 (2,98)	8 24,88 (1,46)	8 25,25 (2,38)	6 22,17 (5,78)	5 23,80 (5,02)	4 25,50 (3,00)	5 26,60 (1,67)	5	6	7 23,71 (3,45)	7 24,43 (3,10)	7 24,14 (3,44)	7 24,14 (3,24)	7 24,71 (2,50)	5 24,40 (2,41)	6 24,50 (2,59)	5	6	6
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB																			
Prämenopausal	490 22,33 (4,93)	469 21,69 (4,87)	456 21,36 (5,63)	448 21,29 (5,54)	423 21,08 (5,35)	368 21,13 (5,52)	357 20,58 (5,51)	205 21,06 (4,62)	-1,04 (0,15)	478 22,14 (5,09)	458 21,53 (5,34)	448 21,55 (5,30)	418 21,75 (5,04)	387 21,72 (4,91)	344 21,49 (5,05)	356 21,28 (4,95)	198 21,21 (5,08)	-0,61 (0,16)	-0,43 [-0,86;0,00] 0,0525 -0,12 [-0,25;0,00]
Postmenopausal	1.109 22,61 (5,18)	1.046 22,18 (5,47)	1.014 21,88 (5,39)	959 21,94 (5,38)	920 21,82 (5,39)	818 21,57 (5,50)	831 21,64 (5,57)	452 21,57 (5,52)	-0,74 (0,11)	1.111 22,66 (5,05)	1.060 22,12 (5,34)	1.044 22,10 (5,28)	979 21,92 (5,27)	937 21,77 (5,28)	821 21,72 (5,41)	805 21,64 (5,43)	437 21,19 (5,59)	-0,78 (0,11)	0,04 [-0,25;0,34] 0,7673 0,01 [-0,07;0,10]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 22,78 (4,60)	8 22,50 (3,82)	8 23,63 (2,39)	6 22,67 (2,34)	5 21,60 (2,61)	4 23,25 (2,36)	5 23,20 (2,68)	5	6	7 23,71 (6,16)	7 21,57 (8,81)	7 23,29 (2,81)	7 19,86 (10,04)	7 24,00 (3,37)	5 24,40 (1,82)	6 21,33 (7,12)	5	6	6
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB																			
Prämenopausal	491 17,99 (4,10)	469 18,08 (4,17)	455 18,15 (4,14)	448 18,03 (4,15)	424 17,93 (4,11)	369 17,89 (4,13)	358 17,75 (4,36)	203 17,19 (4,33)	-0,07 (0,13)	478 17,79 (4,18)	458 17,94 (4,23)	447 18,21 (3,95)	417 18,24 (3,89)	386 18,48 (3,83)	344 18,28 (3,91)	356 17,91 (4,22)	198 17,80 (4,21)	0,15 (0,13)	-0,22 [-0,57;0,14] 0,2283 -0,08 [-0,20;0,05]
Postmenopausal	1.107 18,55 (3,99)	1.043 18,66 (4,01)	1.011 18,82 (3,98)	955 18,66 (4,08)	913 18,76 (3,79)	810 18,54 (3,90)	829 18,43 (4,04)	450 18,64 (3,98)	0,00 (0,08)	1.110 18,53 (4,15)	1.059 18,76 (4,07)	1.043 18,78 (3,89)	978 18,76 (3,89)	934 18,82 (4,01)	821 18,72 (3,91)	802 18,42 (4,11)	436 18,36 (3,99)	0,07 (0,08)	-0,07 [-0,29;0,15] 0,5444 -0,03 [-0,11;0,06]
Männer	9 20,11 (2,98)	8 21,50 (1,41)	8 21,63 (2,13)	6 20,67 (2,25)	5 19,60 (3,91)	4 20,00 (2,94)	5 18,60 (3,85)	5	6	7 17,71 (4,75)	7 19,43 (4,12)	7 20,00 (1,91)	7 19,57 (2,44)	7 19,29 (3,59)	5 18,40 (3,65)	6 17,83 (4,67)	5	6	6
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB																			
Prämenopausal	490 19,66 (5,13)	467 19,49 (5,23)	454 19,59 (5,53)	447 19,71 (5,31)	423 19,85 (5,36)	368 19,80 (5,69)	357 19,57 (5,54)	203 19,88 (5,06)	-0,01 (0,16)	477 19,65 (5,25)	457 19,94 (5,35)	447 20,43 (5,17)	417 20,72 (5,20)	386 21,10 (4,92)	344 20,76 (5,11)	354 20,07 (5,33)	197 19,98 (5,64)	0,62 (0,16)	-0,63 [-1,07;-0,20] 0,0046 -0,18 [-0,31;-0,06]
Postmenopausal	1.107 19,75 (5,67)	1.043 19,10 (5,76)	1.011 19,38 (5,60)	955 19,35 (5,56)	913 19,43 (5,48)	810 19,30 (5,63)	829 19,12 (5,74)	449 18,76 (5,91)	-0,65 (0,11)	1.110 19,65 (5,65)	1.059 19,97 (5,24)	1.044 19,63 (5,44)	977 19,85 (5,44)	934 19,91 (5,42)	821 19,86 (5,44)	803 19,44 (5,55)	436 19,37 (5,47)	-0,02 (0,11)	-0,62 [-0,93;-0,32] <,0001 -0,17 [-0,25;-0,09]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 22,11 (2,76)	8 21,00 (3,07)	8 22,00 (1,07)	6 21,00 (3,63)	5 19,60 (3,21)	4 22,25 (4,35)	5 20,20 (1,92)	5	6	7 23,14 (2,27)	7 22,57 (3,26)	7 22,00 (4,28)	7 24,57 (3,10)	7 21,43 (5,41)	5 23,20 (3,96)	6 20,33 (7,50)	5	6	6
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)																			
Prämenopausal	490 83,37 (13,41)	467 81,68 (14,53)	454 81,74 (15,28)	447 81,70 (15,20)	423 81,43 (14,85)	368 81,65 (15,91)	357 81,03 (16,08)	203 81,10 (14,85)	-1,78 (0,43)	477 82,84 (13,77)	457 82,79 (14,28)	446 83,70 (13,83)	417 84,35 (14,58)	385 85,10 (13,99)	344 84,01 (14,67)	354 82,41 (15,20)	197 82,26 (15,15)	0,30 (0,44)	-2,08 [-3,29;-0,86] 0,0008 -0,22 [-0,34;-0,09]
Postmenopausal	1.107 84,38 (14,38)	1.043 82,28 (15,09)	1.009 82,64 (15,13)	954 82,62 (14,91)	913 82,47 (15,21)	810 82,06 (15,16)	828 82,19 (15,46)	449 82,16 (15,11)	-2,30 (0,29)	1.110 83,96 (14,16)	1.059 84,04 (14,18)	1.041 83,80 (14,16)	975 83,77 (14,26)	934 83,86 (14,46)	820 83,69 (14,69)	802 82,78 (14,98)	436 82,20 (14,82)	-0,76 (0,29)	-1,55 [-2,36;-0,74] 0,0002 -0,16 [-0,24;-0,08]
Männer	9 89,11 (9,56)	8 89,88 (7,81)	8 92,50 (4,47)	6 86,50 (9,35)	5 84,60 (11,61)	4 91,00 (6,78)	5 88,60 (8,38)	5	6	7 88,29 (11,07)	7 88,00 (13,34)	7 89,43 (7,48)	7 88,14 (9,42)	7 89,43 (11,03)	5 90,40 (7,33)	6 84,00 (14,06)	5	6	6
Veränderung des TOI																			
Prämenopausal	489 66,18 (11,91)	466 65,61 (12,67)	453 66,11 (13,28)	445 65,85 (13,26)	421 65,50 (13,21)	366 65,66 (13,88)	356 65,20 (13,26)	202 65,06 (13,09)	-0,47 (0,37)	477 65,90 (12,09)	457 66,81 (12,20)	446 67,93 (11,69)	417 68,34 (12,39)	382 68,99 (11,88)	342 68,10 (12,39)	352 67,11 (12,89)	196 67,67 (12,42)	1,54 (0,37)	-2,01 [-3,03;-0,98] 0,0001 -0,25 [-0,37;-0,12]
Postmenopausal	1.105 67,14 (12,62)	1.039 66,02 (12,83)	1.006 66,56 (12,87)	951 66,08 (12,99)	907 66,00 (13,44)	806 65,82 (13,11)	827 66,00 (13,22)	448 65,94 (12,54)	-1,32 (0,25)	1.110 66,53 (12,40)	1.057 67,50 (12,15)	1.042 67,47 (12,05)	973 67,57 (12,16)	931 67,83 (12,38)	821 67,70 (12,51)	803 67,15 (12,93)	436 66,90 (12,85)	0,60 (0,25)	-1,92 [-2,62;-1,22] <,0001 -0,23 [-0,31;-0,15]

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

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Männer	9 71,11 (6,49)	8 72,13 (4,55)	8 74,88 (5,00)	6 67,83 (14,65)	5 69,40 (9,71)	4 74,75 (13,45)	5 75,00 (6,82)	5	6	7 72,86 (8,84)	7 73,71 (7,63)	7 71,29 (8,65)	7 76,57 (10,42)	7 72,71 (8,94)	5 72,20 (9,63)	6 69,67 (9,22)	5	6	6

Datenschnitt: 01.04.2021

Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen

2: 30 Tage Follow-up

3: 6 Monate Follow-up

4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-Score haben.

5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen.

6: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.

Abkürzungen: B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FUP: Follow-up; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; T: Tag; TOI: Trial Outcome Index; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B (MMRM-Analysen) zeigte signifikante Unterschiede bei den prämenopausalen- sowie postmenopausalen Patientinnen.

Auf Basis des 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird die vom IQWiG vorgeschlagene Irrelevanzschwelle von 0,2 [59] (bzw. hier -0,2) nicht unterschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,23 [-0,35; -0,10] für prämenopausale Patientinnen; -0,16 [-0,25; -0,08] für postmenopausale Patientinnen). Es zeigt sich zudem eine Erholung der anfänglichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm, nach Therapieende gleichen sich die ohnehin geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen an.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde für diese Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

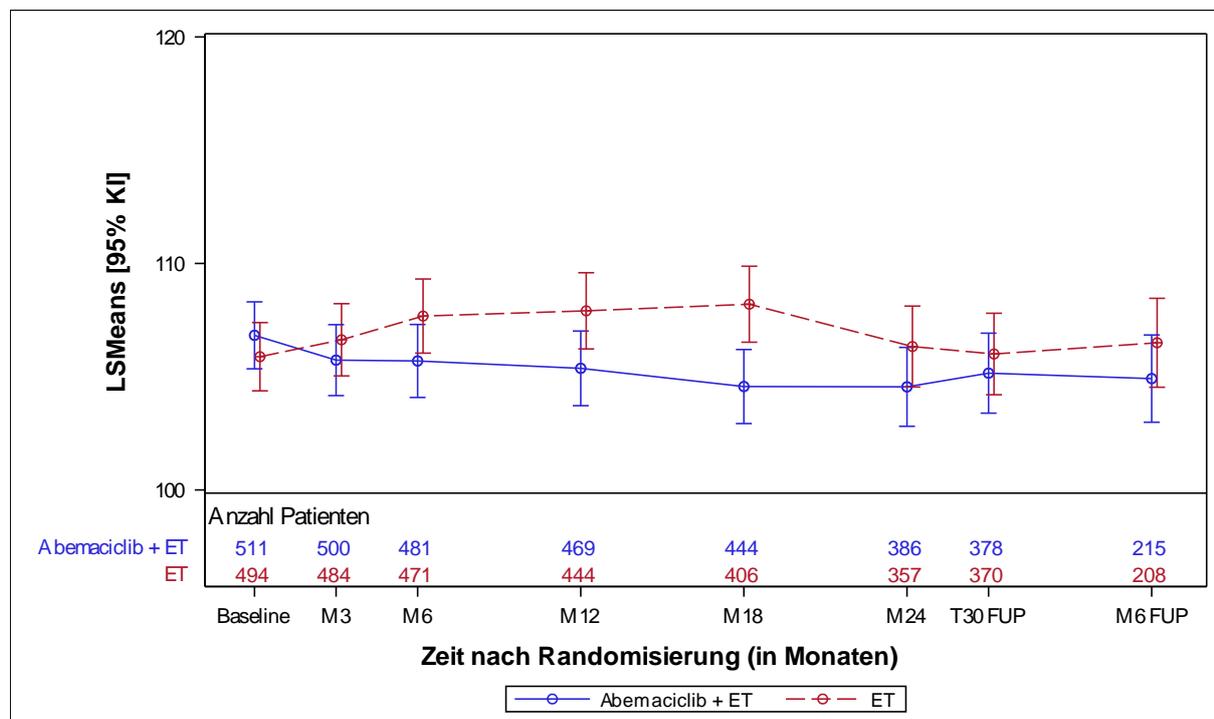


Abbildung 19: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

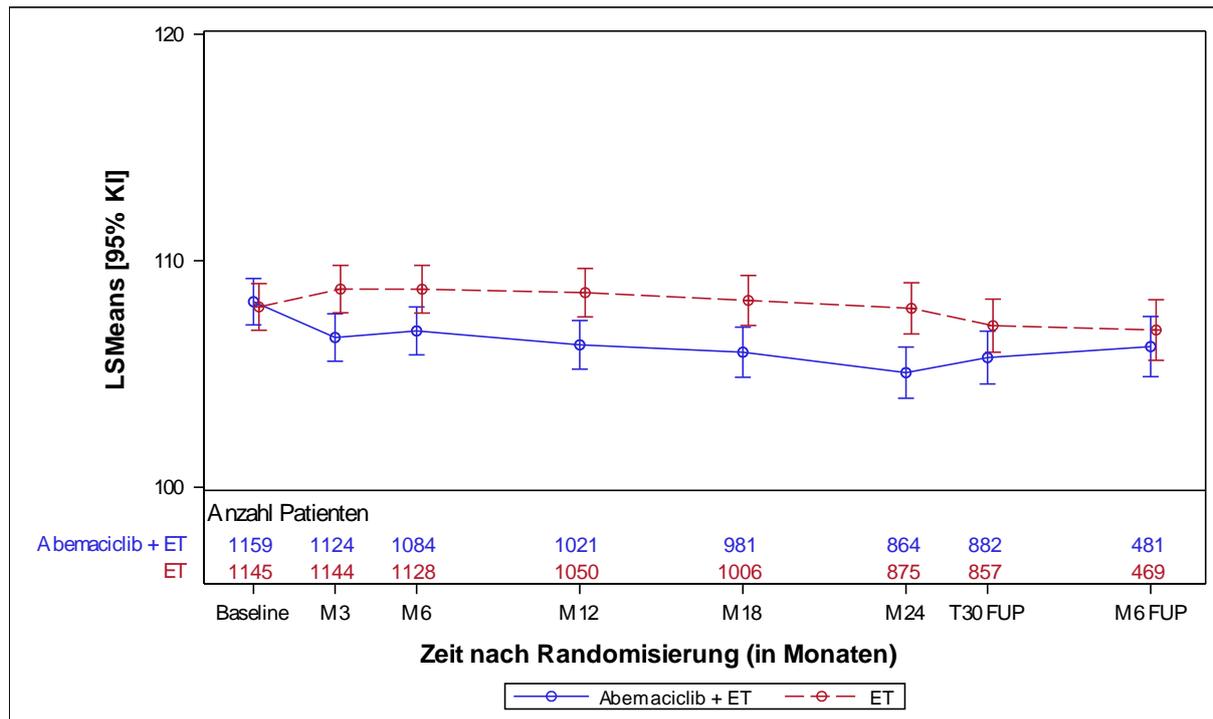


Abbildung 20: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

Der besseren Übersichtlichkeit wegen werden die Verlaufsgrafiken der Subskalen in Anhang 4-G dargestellt.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [59] und G-BA [8] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Diese wird anhand des patientenrelevanten und validierten Messinstruments FACT-B untersucht. Als patientenberichteter Endpunkt ist die subjektive Interpretation durch Endpunkterheber ausgeschlossen.

Der FACT-B ist ein häufig benutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten [14], der zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatienten als validiert angesehen werden kann. Auch das IQWiG und der G-BA haben den Fragebogen in der Vergangenheit bereits zur Nutzenbewertung herangezogen [23, 61-65]. Die im vorliegenden Dossier verwendeten Operationalisierungen der FACT-B sind eindeutig definiert, von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu diesem Endpunkt auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
MONARCH-E	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.0 oder höher, klassifiziert in PT und SOC) 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>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad < 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (Gesamtraten) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) – jeweils nach Schweregraden (unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad < 3): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl ○ Infektionen (SOC) ○ Diarrhoe (PT) ○ Hepatische Ereignisse (CMQ) ○ Venöse Thromboembolie (CMQ) ○ ILD/Pneumonitis (SMQ) ○ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) <p>Die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3 wird lediglich eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) <p><i>Raten der unerwünschten Ereignisse</i></p> <p>Es werden die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, welche ab dem Tag der ersten Behandlung bis zum Behandlungsende plus 30 Tage aufgetreten sind, nach den oben genannten Kategorien analysiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme wird das relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) (mit 95%-KI) und zugehörigen p-Werten nach der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik berechnet.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Es wurde der aktuellste Datenschnitt vom 01.04.2021 analysiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (Kohorte 1) (hier auch Randomized-and-Treated-Population genannt).</p>
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird auf Basis der Safety-Population (Kohorte 1) analysiert. Unerwünschte Ereignisse war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels Responderanalyse zu einem festgelegten Zeitpunkt untersucht. Als Effektschätzer wurden RR, OR und ARR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die Beobachtungszeiten für Unerwünschte Ereignisse unterschieden sich bei allen Populationen im Median nur geringfügig zwischen den Behandlungsarmen und die Streuung der Beobachtungszeiten innerhalb der Behandlungsarme, gemessen anhand der Interquartilrange war niedrig. Ferner war die Beobachtungsdauer für alle Populationen im Median länger als die Behandlungsdauer.

Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt standardisiert nach MedDRA (Version 19.0 oder höher, klassifiziert in PT und SOC) dokumentiert und ihr Schweregrad gemäß CTCAE-Version 4 bewertet. Dadurch wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. 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 (Gesamtraten)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT
MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	543/553 (98,2)	465/535 (86,9)	1,13 [1,09; 1,17] <,0001 ³	8,17 [4,17; 16,04] <,0001 ⁴	11,3 [8,2; 14,3] <,0001 ⁴
Postmenopausal	1.260/1.283 (98,2)	1.119/1.265 (88,5)	1,11 [1,09; 1,13] <,0001 ³	7,15 [4,57; 11,18] <,0001 ⁴	9,7 [7,8; 11,7] <,0001 ⁴
Männer	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					
Prämenopausal	63/553 (11,4)	39/535 (7,3)	1,56 [1,07; 2,29] 0,0217 ³	1,64 [1,08; 2,48] 0,0203 ⁴	4,1 [0,7; 7,5] 0,0203 ⁴
Postmenopausal	200/1.283 (15,6)	123/1.265 (9,7)	1,60 [1,30; 1,98] <,0001 ³	1,71 [1,35; 2,18] <,0001 ⁴	5,9 [3,3; 8,4] <,0001 ⁴
Männer	3/10 (30,0)	1/9 (11,1)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3					
Prämenopausal	244/553 (44,1)	73/535 (13,6)	3,23 [2,56; 4,08] <,0001 ³	5,00 [3,71; 6,74] <,0001 ⁴	30,5 [25,4; 35,5] <,0001 ⁴
Postmenopausal	645/1.283 (50,3)	213/1.265 (16,8)	2,99 [2,61; 3,41] <,0001 ³	4,99 [4,16; 6,00] <,0001 ⁴	33,4 [30,0; 36,9] <,0001 ⁴
Männer	4/10 (40,0)	2/9 (22,2)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3					
Prämenopausal	540/553 (97,6)	461/535 (86,2)	1,13 [1,09; 1,18] <,0001 ³	6,67 [3,65; 12,18] <,0001 ⁴	11,5 [8,3; 14,7] <,0001 ⁴
Postmenopausal	1.251/1.283 (97,5)	1.112/1.265 (87,9)	1,11 [1,08; 1,13] <,0001 ³	5,38 [3,64; 7,94] <,0001 ⁴	9,6 [7,6; 11,6] <,0001 ⁴
Männer	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Prämenopausal	69/553 (12,5)	6/535 (1,1)	11,13 [4,87; 25,41] <,0001 ³	12,57 [5,41; 29,21] <,0001 ⁴	11,4 [8,5; 14,3] <,0001 ⁴
Postmenopausal	282/1283 (22,0)	14/1265 (1,1)	19,86 [11,68; 33,78] <,0001 ³	25,17 [14,62; 43,33] <,0001 ⁴	20,9 [18,5; 23,2] <,0001 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen 2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet. 3: p-Wert basierend auf Z-Test 4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm mit endokriner Therapie. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant. Selbiges gilt für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (unerwünschtes Ereignis CTCAE <3).

Bei prämenopausalen Patientinnen traten unter der Therapie mit Abemaciclib signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auf; RR = 1,56 ([95%-KI], p-Wert: [1,07; 2,29], 0,0217), RR = 3,23 ([95%-KI], p-Wert: [2,56; 4,08], <0,0001), bzw. RR = 11,13 ([95%-KI], p-Wert: [4,87; 25,41], <0,0001).

Dies gilt ebenso für postmenopausale Patientinnen, bei denen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse signifikant häufiger auftraten; RR = 1,60 ([95%-KI], p-Wert: [1,30; 1,98], <0,0001), RR = 2,99 ([95%-KI], p-Wert: [2,61; 3,41], <0,0001), bzw. RR = 19,86 ([95%-KI], p-Wert: [11,68; 33,78], <0,0001).

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde für diese Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	237/553 (42,9)	39/535 (7,3)	5,88 [4,28; 8,07] <,0001 ³	9,54 [6,61; 13,77] <,0001 ⁴	35,6 [30,9; 40,2] <,0001 ⁴
Postmenopausal	557/1.283 (43,4)	51/1.265 (4,0)	10,77 [8,17; 14,19] <,0001 ³	18,26 [13,51; 24,68] <,0001 ⁴	39,4 [36,5; 42,3] <,0001 ⁴
Männer	3/10 (30,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl					
Prämenopausal	99/553 (17,9)	11/535 (2,1)	8,71 [4,72; 16,05] <,0001 ³	10,39 [5,50; 19,61] <,0001 ⁴	15,8 [12,4; 19,3] <,0001 ⁴
Postmenopausal	257/1.283 (20,0)	7/1.265 (0,6)	36,20 [17,15; 76,39] <,0001 ³	45,02 [21,15; 95,81] <,0001 ⁴	19,5 [17,2; 21,7] <,0001 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl					
Prämenopausal	195/553 (35,3)	33/535 (6,2)	5,72 [4,03; 8,11] <,0001 ³	8,29 [5,59; 12,28] <,0001 ⁴	29,1 [24,6; 33,6] <,0001 ⁴
Postmenopausal	497/1.283 (38,7)	48/1.265 (3,8)	10,21 [7,67; 13,59] <,0001 ³	16,03 [11,76; 21,85] <,0001 ⁴	34,9 [32,1; 37,8] <,0001 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl					
Prämenopausal	0/553 (0,0)	0/535 (0,0)	2	2	2
Postmenopausal	2/1.283 (0,2)	0/1.265 (0,0)	4,93 [0,24;102,58] 0,3030 ³	4,94 [0,24;102,95] 0,4998 ⁵	0,2 [-0,1; 0,4] 0,4998 ⁵
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Das Risiko für ein Ereignis mit PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm mit endokriner Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR = 5,88 ([95%-KI], p-Wert: [4,28; 8,07], <0,0001). Schwere unerwünschte Ereignisse (unerwünschtes Ereignis CTCAE ≥ 3) traten ebenfalls signifikant häufiger mit RR = 8,71 ([95%-KI], p-Wert: [4,72; 16,05], <0,0001) im Abemaciclib-Arm auf. Die meisten Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung, schwerwiegende Ereignisse traten nicht auf.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR = 10,77 ([95%-KI], p-Wert: [8,17; 14,19], <0,0001). Schwere unerwünschte Ereignisse traten ebenfalls signifikant häufiger mit RR = 36,20 ([95%-KI], p-Wert: [17,15; 76,39], <0,0001) im Abemaciclib-Arm auf. Die meisten Ereignisse waren von nicht schwerer Ausprägung, schwerwiegende Ereignisse traten nur bei 2 Patientinnen auf.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde dort auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen (SOC) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	299/553 (54,1)	222/535 (41,5)	1,30 [1,15; 1,48] <,0001 ³	1,66 [1,31; 2,11] <,0001 ⁴	12,6 [6,7; 18,5] <,0001 ⁴
Postmenopausal	600/1.283 (46,8)	462/1.265 (36,5)	1,28 [1,17; 1,41] <,0001 ³	1,53 [1,30; 1,79] <,0001 ⁴	10,2 [6,4; 14,1] <,0001 ⁴
Männer	4/10 (40,0)	2/9 (22,2)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen					
Prämenopausal	21/553 (3,8)	10/535 (1,9)	2,03 [0,97; 4,27] 0,0617 ³	2,07 [0,97; 4,44] 0,0560 ⁴	1,9 [-0,0; 3,9] 0,0560 ⁴
Postmenopausal	69/1.283 (5,4)	36/1.265 (2,8)	1,89 [1,27; 2,81] 0,0016 ³	1,94 [1,29; 2,93] 0,0013 ⁴	2,5 [1,0; 4,1] 0,0013 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen					
Prämenopausal	293/553 (53,0)	219/535 (40,9)	1,29 [1,14; 1,47] <,0001 ³	1,63 [1,28; 2,07] <,0001 ⁴	12,0 [6,2; 17,9] <,0001 ⁴
Postmenopausal	576/1.283 (44,9)	456/1.265 (36,0)	1,25 [1,13; 1,37] <,0001 ³	1,45 [1,23; 1,69] <,0001 ⁴	8,8 [5,1; 12,6] <,0001 ⁴
Männer	4/10 (40,0)	2/9 (22,2)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen					
Prämenopausal	18/553 (3,3)	10/535 (1,9)	1,74 [0,81; 3,74] 0,1546 ³	1,77 [0,81; 3,86] 0,1490 ⁴	1,4 [-0,5; 3,3] 0,1490 ⁴
Postmenopausal	69/1.283 (5,4)	34/1.265 (2,7)	2,00 [1,34; 2,99] 0,0007 ³	2,06 [1,35; 3,13] 0,0006 ⁴	2,7 [1,2; 4,2] 0,0006 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; vs.: Versus; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Das Risiko für Infektionen (SOC) war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm endokrine Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich bei der SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR = 1,30 ([95%-KI], p-Wert: [1,15; 1,48], <0,0001). Dieser Effekt basiert größtenteils auf nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit RR = 1,29 ([95%-KI], p-Wert: [1,14; 1,47], <0,0001). Bei schweren sowie schwerwiegenden Infektionen (SOC) zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich in der SOC Infektionen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib. Infektionen jeglichen Grades traten häufiger unter Abemaciclib auf mit RR = 1,28 ([95%-KI], p-Wert: [1,17; 1,41], <0,0001). Auch das Risiko für eine schwere sowie schwerwiegende Infektion war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht mit RR = 1,89 ([95%-KI], p-Wert: [1,27; 2,81], 0,0016) bzw. RR = 2,00 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 2,99], 0,0007).

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde dort auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Diarrhoe (PT) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	444/553 (80,3)	31/535 (5,8)	13,86 [9,82; 19,55] <,0001 ³	66,23 [43,56;100,68] <,0001 ⁴	74,5 [70,6; 78,4] <,0001 ⁴

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Postmenopausal	1.059/1.283 (82,5)	110/1.265 (8,7)	9,49 [7,93; 11,37] <,0001 ³	49,64 [38,93; 63,29] <,0001 ⁴	73,8 [71,3; 76,4] <,0001 ⁴
Männer	6/10 (60,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe					
Prämenopausal	30/553 (5,4)	2/535 (0,4)	14,51 [3,49; 60,42] 0,0002 ³	15,29 [3,63; 64,29] <,0001 ⁴	5,1 [3,1; 7,0] <,0001 ⁴
Postmenopausal	125/1.283 (9,7)	2/1.265 (0,2)	61,62 [15,28;248,59] <,0001 ³	68,17 [16,82;276,22] <,0001 ⁴	9,6 [7,9; 11,2] <,0001 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe					
Prämenopausal	442/553 (79,9)	31/535 (5,8)	13,79 [9,78; 19,46] <,0001 ³	64,74 [42,62; 98,35] <,0001 ⁴	74,1 [70,3; 78,0] <,0001 ⁴
Postmenopausal	1054/1.283 (82,2)	109/1.265 (8,6)	9,53 [7,95; 11,43] <,0001 ³	48,81 [38,29; 62,23] <,0001 ⁴	73,5 [70,9; 76,1] <,0001 ⁴
Männer	6/10 (60,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe					
Prämenopausal	1/553 (0,2)	0/535 (0,0)	2,90 [0,12; 71,09] 0,5138 ³	2,91 [0,12; 71,53] 1,0000 ⁵	0,2 [-0,2; 0,5] 1,0000 ⁵
Postmenopausal	11/1.283 (0,9)	0/1.265 (0,0)	22,68 [1,34;384,42] 0,0307 ³	22,87 [1,35;388,57] 0,0010 ⁴	0,9 [0,4; 1,4] 0,0010 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhoe (PT) war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm endokrine Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich bei Diarrhoe jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR = 13,86 ([95%-KI], p-Wert: [9,82; 19,55], <0,0001). Auch schwere unerwünschte Ereignisse traten signifikant häufiger mit RR = 14,51 ([95%-KI], p-Wert: [3,49; 60,42], 0,0002) im Abemaciclib-Arm auf. Nur bei einer prämenopausalen Patientin im Abemaciclib-Arm trat eine schwerwiegende Diarrhoe auf.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich bei Diarrhoe jeglichen Schweregrades ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit RR = 9,49 ([95%-KI], p-Wert: [7,93; 11,37], <0,0001). Auch das Risiko für eine schwere Diarrhoe war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht mit RR = 61,62 ([95%-KI], p-Wert: [15,28; 248,59], <0,0001). Bei 0,9% der postmenopausalen Patientinnen traten schwerwiegende Diarrhoen im Abemaciclib-Arm auf.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde in dieser Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hepatische Ereignisse aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	54/553 (9,8)	33/535 (6,2)	1,58 [1,04; 2,40] 0,0306 ³	1,65 [1,05; 2,58] 0,0288 ⁴	3,6 [0,4; 6,8] 0,0288 ⁴
Postmenopausal	191/1.283 (14,9)	98/1.265 (7,7)	1,92 [1,53; 2,42] <,0001 ³	2,08 [1,61; 2,69] <,0001 ⁴	7,1 [4,7; 9,6] <,0001 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse					
Prämenopausal	14/553 (2,5)	1/535 (0,2)	13,54 [1,79; 102,64] 0,0117 ³	13,87 [1,82; 105,85] 0,0009 ⁴	2,3 [1,0; 3,7] 0,0009 ⁴
Postmenopausal	45/1.283 (3,5)	11/1.265 (0,9)	4,03 [2,10; 7,76] <,0001 ³	4,14 [2,13; 8,05] <,0001 ⁴	2,6 [1,5; 3,8] <,0001 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Hepatische Ereignisse					
Prämenopausal	53/553 (9,6)	32/535 (6,0)	1,60 [1,05; 2,44] 0,0287 ³	1,67 [1,06; 2,63] 0,0268 ⁴	3,6 [0,4; 6,8] 0,0268 ⁴
Postmenopausal	183/1.283 (14,3)	95/1.265 (7,5)	1,90 [1,50; 2,40] <,0001 ³	2,05 [1,58; 2,66] <,0001 ⁴	6,8 [4,4; 9,2] <,0001 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	0/535 (0,0)	4,84 [0,23;100,53] 0,3085 ³	4,85 [0,23;101,36] 0,4997 ⁵	0,4 [-0,1; 0,9] 0,4997 ⁵
Postmenopausal	4/1.283 (0,3)	1/1.265 (0,1)	3,94 [0,44; 35,24] 0,2194 ³	3,95 [0,44; 35,42] 0,3746 ⁵	0,2 [-0,1; 0,6] 0,3746 ⁵
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen 2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet. 3: p-Wert basierend auf Z-Test 4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Das Risiko für hepatische Ereignisse war im Behandlungsarm mit Abemaciclib bis auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse signifikant höher als im Behandlungsarm endokrine Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigten sich bei hepatischen Ereignissen signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib in den Kategorien unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3. Der Großteil der hepatischen Ereignisse war nicht schwer und die Behandlungseffekte daher nicht fazitrelevant. Bei schweren unerwünschten Ereignissen besteht auf Basis des RR = 13,54 ([95%-KI], p-Wert: [1,79; 102,64], 0,0117) ein signifikanter Behandlungseffekt. Schwerwiegende hepatische Ereignisse traten nur bei einem kleinen Teil der prämenopausalen Patientinnen auf, der Behandlungseffekt ist von keiner statistischen Signifikanz.

Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich bei hepatischen Ereignissen signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib in den Kategorien unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad < 3 . Das Risiko für ein schweres und damit fazitrelevantes Ereignis war dabei auf Basis des RR = 4,03 ([95%-KI], p-Wert: [2,10; 7,76], $< 0,0001$) signifikant erhöht. Schwerwiegende hepatische Ereignisse traten nur bei einem kleinen Teil der postmenopausalen Patientinnen ohne einen signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde in dieser Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Venöse Thromboembolie aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	10/553 (1,8)	1/535 (0,2)	9,67 [1,24; 75,32] 0,0302 ³	9,83 [1,25; 77,09] 0,0075 ⁴	1,6 [0,5; 2,8] 0,0075 ⁴
Postmenopausal	33/1.283 (2,6)	9/1.265 (0,7)	3,62 [1,74; 7,52] 0,0006 ³	3,68 [1,76; 7,73] 0,0002 ⁴	1,9 [0,9; 2,8] 0,0002 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3: Venöse Thromboembolie					
Prämenopausal	5/553 (0,9)	1/535 (0,2)	4,84 [0,57; 41,27] 0,1495 ³	4,87 [0,57; 41,84] 0,2178 ⁵	0,7 [-0,2; 1,6] 0,2178 ⁵
Postmenopausal	14/1.283 (1,1)	4/1.265 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46] 0,0285 ³	3,48 [1,14; 10,59] 0,0195 ⁴	0,8 [0,1; 1,4] 0,0195 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3: Venöse Thromboembolie					
Prämenopausal	7/553 (1,3)	0/535 (0,0)	14,51 [0,83; 253,48] 0,0668 ³	14,70 [0,84; 257,99] 0,0154 ⁵	1,3 [0,3; 2,2] 0,0154 ⁵
Postmenopausal	21/1.283 (1,6)	7/1.265 (0,6)	2,96 [1,26; 6,93] 0,0126 ³	2,99 [1,27; 7,06] 0,0087 ⁴	1,1 [0,3; 1,9] 0,0087 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie					
Prämenopausal	4/553 (0,7)	1/535 (0,2)	3,87 [0,43; 34,51] 0,2255 ³	3,89 [0,43; 34,92] 0,3742 ⁵	0,5 [-0,3; 1,3] 0,3742 ⁵
Postmenopausal	14/1.283 (1,1)	4/1.265 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46] 0,0285 ³	3,48 [1,14; 10,59] 0,0195 ⁴	0,8 [0,1; 1,4] 0,0195 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Das Risiko für venöse Thromboembolien war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm endokrine Therapie.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich lediglich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR = 9,67 ([95%-KI], p-Wert: [1,24; 75,32], 0,0302). Bei schweren, nicht schweren sowie schwerwiegenden venösen Thromboembolien bestehen keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich bei venösen Thromboembolien jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit RR = 3,62 ([95%-KI], p-Wert: [1,74; 7,52], 0,0006). Das Risiko für eine schwere sowie schwerwiegende venöse Thromboembolie war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht mit RR = 3,45 ([95%-KI], p-Wert: [1,14; 10,46], 0,0285), bzw. RR = 3,45 ([95%-KI], p-Wert: [1,14; 10,46], 0,0285).

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde in dieser Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: ILD/Pneumonitis aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	15/553 (2,7)	9/535 (1,7)	1,61 [0,71; 3,65] 0,2522 ³	1,63 [0,71; 3,76] 0,2474 ⁴	1,0 [-0,7; 2,8] 0,2474 ⁴
Postmenopausal	31/1.283 (2,4)	16/1.265 (1,3)	1,91 [1,05; 3,47] 0,0340 ³	1,93 [1,05; 3,55] 0,0308 ⁴	1,2 [0,1; 2,2] 0,0308 ⁴
Männer	2/10 (20,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: ILD/Pneumonitis					
Prämenopausal	1/553 (0,2)	0/535 (0,0)	2,90 [0,12; 71,09] 0,5138 ³	2,91 [0,12; 71,53] 1,0000 ⁵	0,2 [-0,2; 0,5] 1,0000 ⁵
Postmenopausal	6/1.283 (0,5)	1/1.265 (0,1)	5,92 [0,71; 49,07] 0,0996 ³	5,94 [0,71; 49,40] 0,1246 ⁵	0,4 [-0,0; 0,8] 0,1246 ⁵
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: ILD/Pneumonitis					
Prämenopausal	15/553 (2,7)	9/535 (1,7)	1,61 [0,71; 3,65] 0,2522 ³	1,63 [0,71; 3,76] 0,2474 ⁴	1,0 [-0,7; 2,8] 0,2474 ⁴
Postmenopausal	29/1.283 (2,3)	16/1.265 (1,3)	1,79 [0,98; 3,27] 0,0602 ³	1,81 [0,98; 3,34] 0,0565 ⁴	1,0 [-0,0; 2,0] 0,0565 ⁴
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	0/535 (0,0)	4,84 [0,23; 100,53] 0,3085 ³	4,85 [0,23; 101,36] 0,4997 ⁵	0,4 [-0,1; 0,9] 0,4997 ⁵
Postmenopausal	7/1.283 (0,5)	1/1.265 (0,1)	6,90 [0,85; 56,02] 0,0706 ³	6,93 [0,85; 56,44] 0,0699 ⁵	0,5 [0,0; 0,9] 0,0699 ⁵
Männer	1/10 (10,0)	0/9 (0,0)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

ILD/Pneumonitis trat im Behandlungsarm mit Abemaciclib häufiger als im Behandlungsarm endokrine Therapie auf.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich lediglich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Abemaciclib (RR [95%-KI], p-Wert: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0340).

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde in dieser Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT MONARCH-E mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1)

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	37/553 (6,7)	26/535 (4,9)	1,38 [0,85; 2,24] 0,1984 ³	1,40 [0,84; 2,35] 0,1961 ⁴	1,8 [-0,9; 4,6] 0,1961 ⁴
Postmenopausal	99/1.283 (7,7)	69/1.265 (5,5)	1,41 [1,05; 1,90] 0,0222 ³	1,45 [1,05; 1,99] 0,0214 ⁴	2,3 [0,3; 4,2] 0,0214 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	2/9 (22,2)	2	2	2

Population	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Prämenopausal	1/553 (0,2)	0/535 (0,0)	2,90 [0,12; 71,09] 0,5138 ³	2,91 [0,12; 71,53] 1,0000 ⁵	0,2 [-0,2; 0,5] 1,0000 ⁵
Postmenopausal	12/1.283 (0,9)	3/1.265 (0,2)	3,94 [1,12; 13,94] 0,0332 ³	3,97 [1,12; 14,11] 0,0213 ⁴	0,7 [0,1; 1,3] 0,0213 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	1/9 (11,1)	2	2	2
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Prämenopausal	36/553 (6,5)	26/535 (4,9)	1,34 [0,82; 2,19] 0,2425 ³	1,36 [0,81; 2,29] 0,2405 ⁴	1,7 [-1,1; 4,4] 0,2405 ⁴
Postmenopausal	96/1.283 (7,5)	67/1.265 (5,3)	1,41 [1,04; 1,91] 0,0250 ³	1,45 [1,05; 2,00] 0,0242 ⁴	2,2 [0,3; 4,1] 0,0242 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	1/9 (11,1)	2	2	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Prämenopausal	2/553 (0,4)	0/535 (0,0)	4,84 [0,23;100,53] 0,3085 ³	4,85 [0,23;101,36] 0,4997 ⁵	0,4 [-0,1; 0,9] 0,4997 ⁵
Postmenopausal	8/1.283 (0,6)	3/1.265 (0,2)	2,63 [0,70; 9,89] 0,1526 ³	2,64 [0,70; 9,97] 0,1369 ⁴	0,4 [-0,1; 0,9] 0,1369 ⁴
Männer	0/10 (0,0)	0/9 (0,0)	2	2	2
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen					
2: Auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet.					
3: p-Wert basierend auf Z-Test					
4: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
5: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten im Behandlungsarm mit Abemaciclib häufiger auf als im Behandlungsarm endokrine Therapie (Monotherapie).

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib in den Kategorien unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie nicht schwere unerwünschte Ereignisse. Das Risiko für ein schweres und damit fazitrelevantes Ereignis war dabei auf Basis des $RR = 3,94$ ([95%-KI], p-Wert: [1,12; 13,94], 0,0332) signifikant erhöht.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde in dieser Patientengruppe auf einen statistischen Test verzichtet.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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

Die Analysen zeigen, dass die häufigen unerwünschten Ereignisse bei prämenopausalen Patientinnen zwar für einen Großteil der SOC bzw. PT signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib auftraten, jedoch selten schwerwiegend waren. Lediglich in einer SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) traten bei mehr als 10 Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf und dabei zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Weiter zeigten sich Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen und den PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Diarrhoe, Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt.

Auch bei postmenopausalen Patientinnen waren die häufigen unerwünschten Ereignisse nur in seltenen Fällen schwer oder schwerwiegend. So war bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Pneumonie der einzige PT, welcher bei mindestens 10 Patientinnen in einem Behandlungsarm auftrat. Dabei zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt. In den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gefäßerkrankungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Abemaciclib. Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 traten signifikant häufiger im Abemaciclib-Behandlungsarm für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Untersuchungen auf. Dieser Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich in den folgenden PT: ALT erhöht, Anämie, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Diarrhoe, Ermüdung, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hypokaliämie, Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie sowie Neutrophilenzahl erniedrigt sowie Thrombozytenzahl vermindert.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde dort auf einen statistischen Test verzichtet.

Das in der Studie MONARCH-E beobachtete Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist bekannt, in der Fachinformation beschrieben und in früheren Nutzenbewertungen bereits adressiert worden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar. Es traten in der Studie MONARCH-E keine neuen Sicherheitssignale auf.

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

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 Verträglichkeit ist eine patientenrelevante Zielgröße (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG [59] und G-BA [8] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte anhand von standardisierter Dokumentation nach MedDRA (Version 19.0 oder höher, Einordnung in PT und SOC) sowie Klassifizierung des Schweregrades nach CTCAE Version 4. Damit wurde eine subjektive Interpretation ausgeschlossen.

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 [25]. Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie MONARCH-E als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen der Männer wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prä- und postmenopausale Patientinnen werden im Folgenden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt.

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

Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – prämenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemo-therapie	Region	Primär-tumor-größe	Anzahl betr. Lymph-knoten	Tumor-stadium	Tumor-grading	Progesteron-rezeptor-status	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse											
Gesamtüberleben	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
IDFS	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	○
DRFS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Gesundheitszustand											
Veränderung der EQ-5D VAS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Lebensqualität / Symptomatik											
Veränderung des FACIT-Fatigue	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des FACT-ES 19	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des ESS 18	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des TOI	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Hepatische Ereignisse	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: ILD/Pneumonitis	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
 Sollten weniger als 10 Patienten mit einem Ereignis in einer Subgruppenkategorie auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.
 Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACIT: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FWB: Funktionales Wohlbefinden; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N. d. Nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: Visuelle Analogskala; TOI: Trial Outcome Index

Tabelle 4-62 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – postmenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemo-therapie	Region	Primär-tumor-größe	Anzahl betr. Lymph-knoten	Tumor-stadium	Tumor-grading	Progesteron-rezeptor-status	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse											
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IDFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
DRFS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand											
Veränderung der EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Lebensqualität / Symptomatik											
Veränderung des FACIT-Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des FACT-ES 19	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des ESS 18	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des TOI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Unerwünschte Ereignisse³											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Hepatische Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3 : Venöse Thromboembolie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: ILD/Pneumonitis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	○	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
 Sollten weniger als 10 Patienten mit einem Ereignis in einer Subgruppenkategorie auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.
 Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FWB: Funktionales Wohlbefinden; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N. d.: Nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: Visuelle Analogskala; TOI: Trial Outcome Index

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – prämenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG PS
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse¹											
Gesamtüberleben	NB	0,7327	0,8296	0,6254	0,7695	0,9943	0,9839	0,8897	0,7761	NB	0,9999
IDFS	NB	0,6886	0,8339	0,2093	0,2595	0,3143	0,7640	0,8101	0,4375	NB	0,6008
DRFS	NB	0,6034	0,9470	0,2963	0,6210	0,7201	0,7256	0,9983	0,5887	NB	0,2980
Gesundheitszustand²											
Veränderung der EQ-5D VAS	NB	0,8580	0,8835	0,4152	0,2777	0,4738	0,6978	0,0622	0,8143	NB	0,1647
Lebensqualität / Symptomatik²											
Veränderung des FACIT-Fatigue	NB	0,1980	0,6859	0,3395	0,1576	0,1676	0,8283	0,0518	0,3047	NB	0,5984
Veränderung des FACT-ES 19	NB	0,1859	0,0970	0,3665	0,2973	0,4647	0,1708	0,2608	0,8209	NB	0,0330
Veränderung des ESS 18	NB	0,2810	0,0690	0,5323	0,2509	0,3963	0,2360	0,4377	0,8046	NB	0,0201
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	NB	0,1311	0,5631	0,3728	0,2825	0,3749	0,6855	0,2165	0,3105	NB	0,1205
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	NB	NB	0,9118	0,8985	0,3509	0,1070	0,6637	0,2151	0,3455	NB	0,0087
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	NB	0,8943	0,9708	0,4896	0,1702	0,0557	0,9679	0,3071	0,0519	NB	0,4120

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

Endpunkt	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Subgruppe		Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG PS
						Tumorstadium	Tumorgrading				
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	NB	0,3123	0,7388	0,4423	0,6054	0,2927	0,7541	0,0506	0,8668	NB	0,0948
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	NB	0,0728	0,4963	0,6672	0,1938	0,7237	0,7802	0,0410	0,6440	NB	0,0191
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	NB	0,1538	0,2361	0,4674	0,9024	0,3587	0,3831	0,8798	0,2691	NB	0,3223
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	NB	0,1049	0,4856	0,3294	0,2944	0,4818	0,8087	0,2115	0,2644	NB	0,1973
Veränderung des TOI	NB	0,4145	0,5359	0,3962	0,4003	0,1367	0,6482	0,5894	0,1644	NB	0,1895
Unerwünschte Ereignisse³											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	NB	<,0001	0,4918	0,6851	0,7034	0,1175	0,0588	<,0001	0,2057	NB	0,0329
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	NB	0,9979	0,5835	0,6549	0,7341	0,3162	0,9737	0,8124	0,1784	NB	0,2996
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	NB	0,5285	0,0451	0,0990	0,8318	0,8772	0,6398	0,3732	0,0994	NB	0,7785
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad < 3	NB	<,0001	0,4073	0,7437	0,9181	0,2147	0,0413	<,0001	0,1727	NB	0,0078
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	0,6922	0,8591	0,7231	0,9965	0,8847	0,6338	0,7621	0,8655	NB	0,9802
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	NB	0,1776	0,7173	0,4050	0,3525	0,9513	0,1038	0,9336	0,4655	NB	0,6499

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

Endpunkt	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Subgruppe		Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG PS
						Tumorstadium	Tumorgrading				
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	0,2681	0,4772	0,2737	0,4376	0,8391	0,8498	0,0679	0,5125	NB	0,2689
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	0,4284	0,6919	0,1902	0,4244	0,9911	0,3415	0,9518	0,3132	NB	0,7097
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	NB	0,2874	0,8912	0,4491	0,8869	0,5545	0,2818	0,0462	0,9035	NB	0,0139
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	NB	0,7114	0,4747	0,6076	0,4432	0,9492	0,7838	0,2971	0,6466	NB	0,9751
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	NB	0,4046	0,8375	0,5419	0,9696	0,5007	0,3173	0,0835	0,7244	NB	0,0271
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	NB	0,9999	0,5023	0,0919	0,5100	0,8408	0,8403	0,9098	0,9865	NB	0,5160
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	NB	0,8118	0,0851	0,1289	0,9068	0,8542	0,8698	0,4113	0,4635	NB	0,0282
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	NB	0,9380	0,7188	0,9829	0,9318	0,9038	0,2012	0,9940	0,5692	NB	<,0001
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	NB	0,8200	0,0805	0,1338	0,9118	0,8604	0,8610	0,4132	0,4517	NB	0,0290
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG PS
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	NB	0,5818	0,1947	0,6476	0,4545	0,9565	0,6473	0,0866	0,7843	NB	0,9175
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	NB	NB	NB	0,9994	NB	NB	NB	0,9534	NB	NB	0,9719
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Hepatische Ereignisse	NB	0,5174	0,2475	0,6243	0,3799	0,9149	0,6629	0,0868	0,8980	NB	0,5945
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	NB	0,9980	0,3145	0,7302	0,5816	0,9671	0,8907	0,9997	0,7463	NB	0,5670
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: ILD/Pneumonitis	NB	0,9980	0,3145	0,7302	0,5816	0,9671	0,8907	0,9997	0,7463	NB	0,5670

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG PS
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	NB	0,9979	0,3970	0,3367	0,7948	0,4540	0,8940	0,9325	0,9941	NB	0,1790
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	0,9877	0,4425	0,3553	0,8475	0,4733	0,9033	0,9325	0,9996	NB	0,1946
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Datenschnitt: 01.04.2021											
1: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe 2: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem MMRM-Modell: Scoreveränderung = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Scoreveränderung haben. 3: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem Logistischen Regression Modell: Auftreten des Ereignisses = Behandlung, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. NB: nicht berechnet. Sollten weniger als 10 Patienten mit einem Ereignis in einer Subgruppenkategorie auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet. Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FWB: Funktionales Wohlbefinden; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NB: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: Visuelle Analogskala; TOI: Trial Outcome Index											

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

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie MONARCH-E – postmenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse¹											
Gesamtüberleben	0,8110	0,8721	0,5333	0,0803	0,9524	0,4829	0,9827	0,8128	0,6501	0,5057	0,1801
IDFS	0,4694	0,8460	0,6841	0,0972	0,6579	0,2523	0,5502	0,9643	0,8689	0,1151	0,1418
DRFS	0,3350	0,7144	0,8037	0,0559	0,5235	0,1851	0,9405	0,9898	0,7662	0,1662	0,1618
Gesundheitszustand²											
Veränderung der EQ-5D VAS	0,9353	0,6090	0,3232	0,9109	0,8810	0,7915	0,6544	0,3869	0,9741	0,8421	0,7510
Lebensqualität / Symptomatik²											
Veränderung des FACIT-Fatigue	0,3048	0,2246	0,0100	0,2017	0,7395	0,0530	0,6327	0,3242	0,0165	0,8279	0,6835
Veränderung des FACT-ES 19	0,0911	0,6042	0,1633	0,3038	0,8672	0,6960	0,8912	0,2385	0,1285	0,5797	0,5645
Veränderung des ESS 18	0,0916	0,6280	0,0808	0,2765	0,9268	0,6625	0,8541	0,3069	0,0609	0,6266	0,6606
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	0,6422	0,9233	0,2724	0,2828	0,8696	0,0448	0,9619	0,7862	0,4642	0,2878	0,4901
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	0,3769	0,8495	0,6228	0,1905	0,8090	0,1331	0,8106	0,8506	0,6039	0,2942	0,5985
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	0,1114	0,3049	0,0579	0,3784	0,7681	0,1459	0,5424	0,4982	0,1132	0,8343	0,9099
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	0,7925	0,4028	0,9651	0,5781	0,6671	0,6609	0,7179	0,0768	0,5555	0,3295	0,1291
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	0,5043	0,7418	0,3190	0,8731	0,0633	0,5241	0,2629	0,7765	0,8352	0,7204	0,5649
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	0,6034	0,9070	0,8401	0,3019	0,6830	0,0123	0,5800	0,3353	0,8166	0,0901	0,6472

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	0,3013	0,8612	0,2713	0,4915	0,9388	0,0791	0,9557	0,7301	0,4408	0,3984	0,4124
Veränderung des TOI	0,7437	0,7679	0,2477	0,2430	0,6587	0,0063	0,6213	0,6491	0,4029	0,1544	0,7383
Unerwünschte Ereignisse³											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,9333	0,0550	0,0010	0,1168	0,4709	0,1930	0,1885	0,3333	0,5520	0,2246	0,9243
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	0,9097	0,9902	0,3370	0,2497	0,1957	0,5134	0,6433	<,0001	0,8090	0,1185	0,1262
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	0,1017	0,7405	0,1677	0,5510	0,9181	0,1670	0,7759	<,0001	0,2110	0,0155	0,9238
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3	0,9628	0,0585	0,0014	0,0841	0,1819	0,2846	0,0968	0,6609	0,3548	0,1470	0,7932
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,1414	0,0131	0,7141	0,4497	0,0234	0,2075	0,4311	<,0001	0,8229	<,0001	0,0328
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	0,1312	0,5025	0,0193	0,4170	0,7903	0,9539	0,4769	0,9784	0,5402	0,6260	0,4469
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	0,2865	0,8273	0,9888	0,8562	0,9407	0,5250	0,8712	0,9962	0,9295	<,0001	0,7910
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	0,1948	0,5216	0,0209	0,3835	0,7636	0,9964	0,3783	<,0001	0,5948	0,5227	0,2641
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	0,3729	0,4327	0,0832	0,2290	0,9843	0,8578	0,7092	0,6511	0,0990	0,9764	0,6788
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	0,5500	0,2967	0,1715	0,0751	0,8242	0,6341	0,1246	0,0371	0,6629	<,0001	0,7656
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen	0,3123	0,4544	0,1340	0,2689	0,9736	0,8591	0,6943	0,8062	0,1006	0,9510	0,6038
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	0,4685	0,1971	0,1281	0,0286	0,8691	0,1905	0,0362	0,0119	0,7666	<,0001	0,6051
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	0,0005	0,7383	0,0042	0,5685	0,8134	0,5363	0,4291	<,0001	0,0559	0,4084	0,5859
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	0,6734	0,9540	0,9994	0,7882	0,9946	0,9968	<,0001	<,0001	0,9998	<,0001	0,9752
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe	0,0009	0,7490	0,0055	0,5224	0,7586	0,5873	0,4318	0,9984	0,0581	0,4161	0,6009
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	<,0001	NB
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	0,7772	0,7449	0,6270	0,7432	0,4994	0,9565	0,3329	0,7132	0,8939	0,9161	0,5065
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	0,4151	0,5398	0,2414	0,6680	0,3877	0,8517	0,6829	0,2670	0,5954	<,0001	0,7200
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Hepatische Ereignisse	0,8000	0,7419	0,5900	0,6990	0,4272	0,9259	0,3276	0,6943	0,9208	0,9010	0,4430
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemotherapie	Region	Primärtumorgröße	Anzahl betr. Lymphknoten	Tumorstadium	Tumorgrading	Progesteronrezeptorstatus	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	<,0001	0,9949	0,9691	0,6911	0,6442	0,9971	0,5724	0,9607	0,2765	0,6446	0,9008
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	<,0001	0,9619	0,3044	0,7048	NB	NB	NB	0,9632	0,9816	<,0001	0,9713
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie	<,0001	0,9749	0,6148	0,8389	0,9686	0,9997	0,9022	0,9617	0,2909	0,6651	0,4518
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	<,0001	NB	0,9981	0,8487	NB	NB	0,8741	0,9644	0,9997	<,0001	0,7144
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	0,5516	0,4108	0,7972	0,3687	0,7833	0,8609	0,9823	0,3967	0,7134	0,2474	0,2843
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: ILD/Pneumonitis	0,4716	0,5243	0,7979	0,3700	0,7687	0,6536	0,9985	0,3974	0,6748	0,2869	0,3448
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	0,8217	0,3188	0,7167	0,1325	0,7713	0,3374	0,9962	0,0001	0,0348	0,7175	0,4340
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	0,2983	NB	NB	NB	NB	0,9998	NB	<,0001	0,9722

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

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	Vorherige Chemo-therapie	Region	Primär-tumor-größe	Anzahl betr. Lymph-knoten	Tumor-stadium	Tumor-grading	Progesteron-rezeptor-status	Ethnizität	Endokrine Therapie zu Beginn	ECOG-PS
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,7563	0,3765	0,6315	0,0707	0,8320	0,2331	0,9961	0,0001	0,0610	0,7185	0,4319
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,9655	NB	<,0001	NB

Datenschnitt: 01.04.2021

1: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe
 2: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem MMRM-Modell: Scoreveränderung = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Scoreveränderung haben.
 3: p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem Logistischen Regression Modell: Auftreten des Ereignisses = Behandlung, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe
 NB: nicht berechnet. Sollten weniger als 10 Patienten mit einem Ereignis in einer Subgruppenkategorie auftreten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet.

Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FWB: Funktionales Wohlbefinden; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NB: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: Visuelle Analogskala; TOI: Trial Outcome Index

Die Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Verträglichkeitsendpunkt der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich zusammen mit den entsprechenden Subgruppenergebnissen in Anhang 4-G.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Subgruppenanalysen für die prämenopausalen sowie die postmenopausalen Patientinnen werden nachfolgend gemäß der Methodik in 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt, sofern eine statistisch signifikante Interaktion vorliegt. Die Gesamtheit aller durchgeführten Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 4-G.

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da – wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben – nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG vorliegt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64).

4.3.1.3.2.2 Invasives krankheitsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt IDFS gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64).

4.3.1.3.2.3 Fernmetastasenfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt DRFS gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64).

4.3.1.3.2.4 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64).

4.3.1.3.2.5 Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue gab es für prämenopausale Patientinnen keine interagierenden Subgruppen.

Bei postmenopausalen Patientinnen gab es interagierende Subgruppen, die im Folgenden gezeigt werden.

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

Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0100)																			
Nordamerika / Europa	526 39,30 (10,32)	461 36,98 (10,67)	445 37,34 (10,60)	404 38,38 (10,16)	380 38,43 (10,22)	345 38,97 (10,27)	358 38,97 (10,34)	199 39,93 (10,03)	-1,55 (0,28)	508 38,41 (10,25)	451 39,49 (9,76)	446 39,24 (10,11)	407 39,72 (9,51)	393 39,78 (9,72)	345 40,29 (9,87)	318 39,68 (10,19)	186 39,56 (10,13)	0,79 (0,29)	-2,34 [-3,14;-1,55] <.0001 -0,36 [-0,48;-0,24]
Asien	193 41,80 (7,15)	185 39,96 (8,44)	180 40,87 (8,38)	173 40,56 (8,41)	170 40,55 (8,33)	151 40,23 (8,14)	160 41,21 (8,14)	85 40,59 (7,42)	-1,11 (0,41)	189 41,86 (7,11)	184 41,60 (8,00)	183 41,36 (7,90)	177 41,66 (7,92)	171 41,89 (8,20)	146 41,71 (7,94)	153 41,94 (7,84)	80 40,25 (10,25)	-0,25 (0,41)	-0,85 [-1,99;0,29] 0,1428 -0,15 [-0,35;0,05]
Andere	356 40,71 (8,89)	344 39,22 (9,18)	332 40,42 (8,50)	312 39,89 (8,69)	308 38,98 (9,53)	265 39,90 (8,59)	261 40,77 (8,69)	150 40,62 (8,69)	-0,80 (0,32)	380 39,89 (9,51)	366 40,35 (8,80)	359 40,47 (8,92)	341 40,42 (8,74)	316 40,92 (8,76)	285 40,89 (8,90)	291 40,73 (9,42)	148 40,43 (9,47)	0,30 (0,31)	-1,11 [-1,99;-0,23] 0,0138 -0,18 [-0,33;-0,04]
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0165)																			
Weiß	779 39,79 (9,64)	710 37,73 (10,12)	691 38,42 (9,80)	636 38,58 (9,61)	610 38,42 (9,89)	543 39,17 (9,53)	552 39,43 (9,81)	324 40,09 (9,32)	-1,56 (0,23)	791 39,22 (9,88)	723 40,03 (9,19)	714 39,97 (9,34)	664 39,95 (9,29)	632 40,27 (9,35)	562 40,72 (9,23)	543 40,16 (9,85)	303 39,99 (9,63)	0,52 (0,23)	-2,07 [-2,70;-1,44] <.0001 -0,33 [-0,43;-0,23]
Asiatisch	230 41,62 (7,44)	219 40,01 (8,38)	212 41,14 (8,36)	203 40,98 (8,55)	200 40,93 (8,42)	174 40,51 (8,18)	183 41,35 (8,15)	95 40,87 (7,89)	-0,52 (0,38)	217 40,85 (8,11)	211 41,16 (8,29)	210 40,97 (8,37)	203 41,60 (7,93)	194 41,58 (8,37)	164 41,66 (7,78)	170 41,72 (8,18)	87 40,16 (10,43)	0,27 (0,39)	-0,79 [-1,87;0,29] 0,1510 -0,14 [-0,32;0,05]

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

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹	
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]	
Andere	54 41,85 (9,78)	49 40,51 (9,69)	45 41,11 (9,26)	42 42,50 (6,31)	41 39,78 (9,97)	34 41,97 (8,75)	38 43,05 (8,21)	14 41,00 (12,04)	-0,56 (0,89)	56 40,50 (9,58)	55 39,51 (10,35)	52 40,08 (9,66)	46 41,20 (7,78)	43 41,19 (8,86)	40 40,00 (10,64)	40 42,85 (6,84)	19 40,37 (10,23)	-0,70 (0,86)	0,13 [-2,33;2,59] 0,9164 0,02 [-0,35;0,39]	

Datenschnitt: 01.04.2021

Safety-Population

1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen

2: 30 Tage-Follow-up

3: 6 Monate Follow-up

4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACIT-Fatigue-Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Score haben.

Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Region sowie Ethnizität signifikant ($p = 0,0100$, bzw. $p = 0,0165$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region (Nordamerika/Europa; Asien; Andere) hatten gleichgerichtete Effekte, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für die Subgruppe Ethnizität (Kategorien: Weiß; Asiatisch; Andere) zeigte sich in den Kategorien „Asiatisch“ und „Andere“ kein statistisch signifikanter Effekt. Der Effekt in der Kategorie „Weiß“, entspricht in der Größenordnung dem Effekt der Gesamtpopulation. Da keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt und sich bei anderen Endpunkten keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen zeigen, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Symptomatik anhand des FACT-ES – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES gab es interagierende Subgruppen bei prämenopausalen Patientinnen, die im Folgenden gezeigt werden.

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

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACT-ES 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0330)																			
ECOG-PS 0	441 59,99 (9,58)	420 57,06 (10,42)	408 56,48 (11,26)	402 56,14 (11,42)	379 55,49 (11,52)	330 56,08 (12,04)	321 58,07 (10,74)	190 57,01 (11,20)	-3,40 (0,33)	425 59,79 (9,78)	405 58,71 (9,90)	397 58,90 (9,69)	372 58,94 (9,87)	344 58,29 (10,54)	306 57,89 (11,09)	320 58,30 (10,87)	179 58,05 (10,86)	-1,59 (0,34)	-1,82 [-2,75;-0,88] 0,0001 -0,26 [-0,39;-0,13]
ECOG-PS 1	50 63,22 (9,32)	49 62,39 (10,05)	49 62,35 (9,89)	46 62,98 (10,62)	45 61,69 (12,01)	38 60,79 (11,27)	36 61,50 (10,09)	15 58,53 (10,53)	-0,80 (0,95)	53 60,30 (9,65)	52 59,19 (10,32)	52 59,67 (10,82)	46 57,74 (11,98)	43 56,88 (12,60)	36 57,56 (12,78)	35 59,80 (12,48)	19 60,74 (11,79)	-1,52 (0,93)	0,72 [-1,93;3,38] 0,5902 0,11 [-0,28;0,49]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population (Kohorte 1)																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen																			
2: 30 Tage-Follow-up																			
3: 6 Monate-Follow-up																			
4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-ES 19 Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-ES 19 Score haben.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe ECOG-PS signifikant ($p = 0,0330$).

Die Effekte der einzelnen Kategorien (ECOG-PS 0; ECOG-PS 1) gemessen anhand des Hedges' g sind von keiner klinischen Relevanz, daher wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Veränderung des FACT-ES 19 gab es für postmenopausale Patientinnen keine interagierenden Subgruppen.

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

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des ESS 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0201)																			
ECOG-PS 0	441 57,35 (8,93)	420 54,19 (9,80)	408 53,65 (10,61)	402 53,41 (10,68)	379 52,85 (10,82)	330 53,36 (11,25)	321 55,48 (9,98)	190 54,61 (10,51)	-3,46 (0,32)	425 57,16 (9,04)	405 56,05 (9,22)	397 56,24 (9,04)	372 56,25 (9,22)	344 55,54 (9,77)	306 55,24 (10,32)	320 55,58 (10,14)	179 55,46 (10,06)	-1,65 (0,32)	-1,81 [-2,70;-0,93] <.0001 -0,27 [-0,41;-0,14]
ECOG-PS 1	50 60,26 (8,70)	49 59,24 (9,55)	49 59,45 (9,31)	46 60,28 (9,65)	45 58,93 (11,05)	38 58,11 (10,29)	36 58,89 (9,19)	15 56,13 (9,97)	-0,61 (0,89)	53 57,51 (8,80)	52 56,35 (9,54)	52 56,88 (10,13)	46 55,30 (11,07)	43 54,37 (11,74)	36 55,25 (11,74)	35 57,03 (11,66)	19 58,05 (10,88)	-1,33 (0,87)	0,72 [-1,76;3,20] 0,5667 0,11 [-0,27;0,50]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population (Kohorte 1)																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen																			
2: 30 Tage-Follow-up																			
3: 6 Monate-Follow-up																			
4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des ESS 18 Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des ESS 18 Score haben.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine Symptom Scale; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe ECOG-PS signifikant ($p = 0,0201$).

Die Effekte der einzelnen Kategorien (ECOG-PS 0; ECOG-PS 1) gemessen anhand des Hedges' g sind von keiner klinischen Relevanz, daher wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Veränderung der ESS 18 gab es für postmenopausale Patientinnen keine interagierenden Subgruppen.

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B gab es für den Gesamtscore für prämenopausale Patientinnen keine interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63).

Bei postmenopausalen Patientinnen gab es interagierende Subgruppen, die im Folgenden gezeigt werden.

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

Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0448)																			
IIA	92 109,80 (19,68)	87 108,60 (18,53)	84 109,62 (19,36)	81 107,35 (19,48)	79 107,20 (20,19)	76 107,43 (21,37)	74 107,61 (22,50)	39 107,92 (20,55)	-2,05 (1,19)	95 106,64 (19,03)	90 106,34 (17,48)	90 107,29 (16,22)	84 106,64 (17,15)	80 108,51 (14,55)	71 107,87 (15,37)	74 106,82 (18,06)	37 104,84 (17,65)	-1,01 (1,18)	-1,04 [-4,35;2,27] 0,5373 -0,09 [-0,38;0,20]
IIB	133 108,34 (19,57)	126 108,83 (18,08)	117 109,50 (18,24)	116 108,19 (18,80)	113 108,03 (20,13)	101 107,21 (19,48)	109 106,57 (19,29)	67 110,13 (17,92)	-0,98 (1,03)	113 110,98 (16,90)	107 109,43 (16,67)	106 108,92 (15,62)	98 106,85 (18,13)	94 108,66 (18,70)	85 108,08 (20,64)	81 108,67 (19,95)	44 105,32 (20,41)	-2,67 (1,13)	1,69 [-1,32;4,70] 0,2693 0,14 [-0,11;0,39]
IIIA	429 108,00 (16,85)	403 105,88 (17,88)	394 106,27 (18,54)	371 105,00 (18,57)	349 105,39 (19,33)	311 105,76 (18,07)	320 105,41 (18,53)	155 104,18 (17,43)	-2,50 (0,59)	436 107,22 (18,46)	414 108,53 (18,37)	418 108,52 (18,22)	392 108,34 (18,40)	377 108,31 (19,59)	334 107,80 (19,06)	315 106,76 (19,61)	172 107,08 (18,98)	0,33 (0,58)	-2,83 [-4,46;-1,20] 0,0007 -0,23 [-0,37;-0,10]
IIIB	47 106,00 (18,50)	45 103,73 (22,72)	45 105,51 (22,15)	43 105,37 (22,66)	41 104,37 (21,27)	36 101,92 (21,45)	31 107,13 (20,34)	15 108,53 (20,17)	-1,89 (1,64)	41 110,56 (19,24)	40 113,35 (17,53)	39 112,03 (16,88)	35 112,31 (19,26)	34 111,26 (17,38)	31 108,55 (19,74)	30 109,40 (22,72)	14 110,00 (22,78)	0,95 (1,75)	-2,84 [-7,62;1,93] 0,2400 -0,25 [-0,67;0,17]
IIIC	402 108,65 (18,77)	377 107,29 (19,47)	364 107,34 (19,42)	337 108,08 (18,82)	323 107,65 (19,03)	280 105,90 (19,36)	290 106,19 (19,35)	170 105,93 (19,21)	-2,03 (0,61)	423 107,31 (17,20)	404 107,91 (17,93)	384 107,85 (18,32)	362 108,47 (17,59)	344 108,16 (17,81)	297 108,49 (17,93)	301 107,25 (18,16)	168 106,12 (18,37)	0,14 (0,59)	-2,18 [-3,85;-0,51] 0,0107 -0,18 [-0,31;-0,04]

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

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² MW (SD)	M6 FUP ³ MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² MW (SD)	M6 FUP ³ MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population (Kohorte 1)																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen																			
2: 30 Tage-Follow-up																			
3: 6 Monate-Follow-up																			
4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-B-Gesamtscore = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-B-Gesamtscore haben.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Tumorstadium signifikant ($p = 0,0448$).

Die Effekte der einzelnen Kategorien (IIA; IIB; IIIA; IIIB; IIIC) gemessen anhand des Hedges' g sind von keiner klinischen Relevanz, daher wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Subskalen des FACT-B werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund werden interagierende Subgruppen der Subskalen in den jeweiligen Populationen im Folgenden nur ergänzend dargestellt, ohne die Ergebnisse zu diskutieren.

Tabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0087)																			
ECOG-PS 0	440 23,07 (5,47)	420 23,60 (5,40)	406 23,56 (5,60)	401 23,06 (5,55)	377 22,72 (5,66)	329 22,81 (5,67)	321 22,30 (5,54)	189 22,09 (5,66)	-0,06 (0,17)	425 23,10 (5,43)	406 23,59 (5,56)	396 23,99 (5,54)	372 24,07 (5,48)	342 24,12 (5,35)	306 24,04 (5,34)	319 24,02 (5,24)	178 24,60 (4,93)	0,82 (0,17)	-0,88 [-1,35;-0,41] 0,0003 -0,25 [-0,38;-0,12]
ECOG-PS 1	50 23,78 (5,59)	49 25,12 (5,76)	49 26,27 (4,95)	46 26,65 (5,59)	45 26,56 (5,97)	38 25,11 (5,99)	36 24,56 (5,75)	15 23,93 (6,24)	2,45 (0,51)	53 22,28 (5,26)	52 23,33 (4,89)	52 24,21 (4,98)	46 23,28 (4,91)	43 23,53 (5,30)	36 21,92 (5,17)	35 23,49 (5,41)	19 23,37 (6,40)	0,80 (0,50)	1,64 [0,21;3,07] 0,0247 0,45 [0,06;0,84]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen 2: 30 Tage-Follow-up 3: 6 Monate-Follow-up 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-B BCS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-B BCS haben. Abkürzungen: B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

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

Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0410)																			
Negativ	46 17,46 (3,93)	43 17,02 (4,63)	41 16,90 (5,83)	42 17,24 (5,05)	39 17,10 (4,56)	38 17,24 (4,15)	36 15,47 (4,87)	12 17,33 (4,25)	-0,73 (0,55)	39 17,67 (4,56)	36 18,39 (4,79)	35 18,43 (4,00)	30 18,57 (2,86)	31 18,58 (3,96)	26 17,46 (4,51)	31 18,03 (4,56)	15 19,07 (3,20)	0,78 (0,59)	-1,51 [-3,12;0,10] 0,0650 -0,41 [-0,84;0,02]
Positiv	427 17,99 (4,17)	409 18,10 (4,14)	400 18,21 (3,94)	391 18,03 (4,08)	372 17,94 (4,08)	320 17,91 (4,09)	306 17,86 (4,26)	182 17,09 (4,40)	-0,02 (0,13)	422 17,74 (4,19)	407 17,89 (4,17)	398 18,19 (3,95)	373 18,17 (3,96)	341 18,38 (3,82)	305 18,34 (3,85)	315 17,86 (4,21)	176 17,57 (4,28)	0,11 (0,13)	-0,13 [-0,50;0,23] 0,4733 -0,05 [-0,18;0,09]
Unbekannt	2 20,50 (2,12)	2 22,00 (2,83)	2 22,50 (2,12)	1 24,00 (NE)	1 22,00 (NE)	1 24,00 (NE)	1 24,00 (NE)	0	NE	8 18,50 (3,12)	7 16,57 (6,19)	8 18,75 (3,24)	6 18,33 (4,89)	6 20,00 (4,82)	8 17,88 (5,22)	4 17,50 (5,20)	2 21,00 (4,24)	-1,05 (1,19)	NE
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0191)																			
ECOG-PS 0	441 17,91 (4,13)	420 17,97 (4,17)	406 18,01 (4,13)	402 17,86 (4,12)	379 17,77 (4,10)	331 17,73 (4,12)	322 17,61 (4,35)	188 17,12 (4,42)	-0,18 (0,13)	425 17,85 (4,12)	406 18,00 (4,13)	396 18,28 (3,88)	371 18,33 (3,79)	343 18,57 (3,75)	308 18,35 (3,90)	321 17,97 (4,23)	179 17,79 (4,22)	0,21 (0,13)	-0,38 [-0,75;-0,01] 0,0424 -0,14 [-0,27;-0,00]
ECOG-PS 1	50 18,76 (3,78)	49 19,06 (4,11)	49 19,35 (4,01)	46 19,57 (4,16)	45 19,31 (4,03)	38 19,32 (3,94)	36 18,97 (4,35)	15 18,13 (3,02)	0,89 (0,41)	53 17,32 (4,60)	52 17,50 (4,91)	51 17,71 (4,42)	46 17,54 (4,62)	43 17,74 (4,45)	36 17,67 (3,99)	35 17,37 (4,15)	19 17,89 (4,25)	-0,32 (0,41)	1,21 [0,05;2,37] 0,0419 0,41 [0,02;0,80]

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

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹	
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]	
Datenschnitt: 01.04.2021																				
Safety-Population (Kohorte 1)																				
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen																				
2: 30 Tage-Follow-up																				
3: 6 Monate-Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-B EWB = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-B EWB haben.																				
Abkürzungen: B: Baseline; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																				

Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹	
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]	
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0123)																				
IIA	92 20,35 (5,79)	87 20,13 (5,38)	84 20,44 (5,33)	81 20,05 (5,54)	80 19,61 (5,82)	76 20,12 (5,74)	75 19,67 (6,02)	39 19,82 (6,05)	-0,45 (0,37)	95 19,83 (5,04)	92 20,07 (4,82)	90 20,01 (4,85)	84 19,79 (5,29)	80 20,23 (4,06)	71 20,13 (4,36)	74 19,77 (5,42)	37 19,30 (5,10)	-0,34 (0,37)	-0,11 [-1,14;0,92] 0,8325 -0,03 [-0,32;0,26]	

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

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
IIB	133 19,52 (6,26)	126 19,58 (5,92)	118 20,29 (5,89)	116 19,56 (5,74)	113 19,67 (5,80)	101 19,35 (6,11)	109 19,39 (5,96)	68 19,75 (6,02)	-0,26 (0,34)	113 20,74 (5,61)	107 20,29 (5,11)	106 19,87 (5,18)	99 19,17 (6,16)	94 19,86 (5,75)	85 19,67 (6,08)	81 19,90 (5,82)	44 18,77 (6,11)	-0,76 (0,38)	0,50 [-0,50;1,50] 0,3286 0,13 [-0,13;0,38]
IIIA	431 19,69 (5,32)	407 18,82 (5,59)	397 19,01 (5,59)	374 18,73 (5,57)	352 19,11 (5,42)	314 19,27 (5,38)	321 19,05 (5,51)	155 17,98 (5,73)	-0,83 (0,18)	436 19,46 (5,89)	414 20,10 (5,27)	421 19,69 (5,54)	394 19,96 (5,57)	377 20,03 (5,70)	334 19,88 (5,35)	316 19,36 (5,69)	172 19,42 (5,75)	0,17 (0,18)	-1,00 [-1,49;-0,50] <.0001 -0,27 [-0,40;-0,14]
IIIB	47 19,72 (4,62)	45 18,64 (5,95)	45 18,07 (6,02)	44 19,50 (5,81)	41 18,63 (5,95)	36 18,11 (5,99)	31 19,32 (5,38)	15 19,40 (5,60)	-1,38 (0,57)	41 20,41 (5,47)	40 21,28 (4,73)	39 20,64 (4,91)	35 21,00 (5,21)	34 21,03 (4,64)	31 19,65 (6,86)	30 19,97 (6,87)	14 19,43 (6,60)	0,17 (0,60)	-1,55 [-3,20;0,10] 0,0648 -0,40 [-0,82;0,02]
IIIC	402 19,78 (5,92)	377 19,06 (5,95)	365 19,42 (5,49)	338 19,78 (5,44)	325 19,75 (5,28)	281 19,25 (5,67)	291 18,95 (5,91)	170 18,79 (6,02)	-0,57 (0,18)	423 19,42 (5,53)	404 19,60 (5,37)	386 19,31 (5,58)	363 19,80 (5,16)	347 19,63 (5,38)	298 19,87 (5,45)	301 19,27 (5,22)	168 19,49 (5,03)	0,00 (0,17)	-0,58 [-1,07;-0,09] 0,0201 -0,16 [-0,30;-0,03]

Datenschnitt: 01.04.2021

Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen

2: 30 Tage-Follow-up

3: 6 Monate-Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-B FWB = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-B FWB haben.

Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-up; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² N MW (SD)	M6 FUP ³ N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0063)																			
IIA	92 67,61 (14,03)	87 67,16 (13,37)	84 68,27 (12,83)	81 66,63 (13,06)	79 66,28 (14,07)	76 67,45 (14,15)	75 67,19 (15,20)	39 67,28 (14,69)	-0,60 (0,87)	95 65,66 (12,25)	90 66,47 (11,73)	90 66,48 (11,13)	84 66,36 (11,73)	80 67,93 (10,27)	71 67,24 (10,24)	74 66,69 (12,59)	37 66,14 (13,28)	0,05 (0,87)	-0,65 [-3,08;1,79] 0,6012 -0,08 [-0,36;0,21]
IIB	133 67,13 (13,13)	126 67,54 (12,60)	117 68,20 (11,98)	116 67,37 (12,40)	113 67,44 (13,14)	101 66,08 (13,47)	109 67,19 (13,25)	67 68,40 (12,16)	-0,34 (0,70)	113 68,83 (11,63)	107 67,67 (12,14)	106 67,92 (10,77)	98 66,65 (12,53)	94 67,66 (12,65)	85 67,34 (14,12)	81 68,15 (13,67)	44 65,68 (13,97)	-1,31 (0,77)	0,97 [-1,09;3,03] 0,3534 0,12 [-0,13;0,37]
IIIA	429 66,83 (11,80)	403 65,15 (12,22)	394 65,73 (12,63)	371 64,50 (12,94)	349 64,85 (13,49)	311 65,43 (12,56)	320 65,21 (12,60)	155 64,21 (11,68)	-1,86 (0,41)	436 66,29 (12,77)	414 67,74 (12,16)	419 67,92 (12,11)	392 67,94 (12,17)	377 68,01 (12,89)	334 67,66 (12,69)	316 67,28 (13,17)	172 67,47 (12,89)	1,07 (0,40)	-2,93 [-4,05;-1,80] <.0001 -0,35 [-0,48;-0,21]
IIIB	47 66,96 (12,22)	45 65,62 (15,30)	45 65,89 (14,83)	44 66,57 (15,20)	41 66,24 (14,76)	36 64,67 (13,28)	31 67,81 (13,83)	15 69,67 (10,91)	-1,07 (1,15)	41 69,00 (14,02)	40 71,50 (11,85)	39 70,64 (12,07)	35 71,26 (13,07)	34 71,44 (11,84)	31 68,90 (13,94)	30 69,17 (14,99)	14 68,86 (16,23)	1,41 (1,22)	-2,48 [-5,82;0,86] 0,1432 -0,32 [-0,74;0,11]
IIIC	402 67,44 (13,05)	377 66,23 (13,10)	364 66,68 (13,14)	337 67,24 (12,82)	323 66,71 (13,12)	280 65,92 (13,32)	290 65,96 (13,31)	170 65,96 (12,98)	-1,27 (0,42)	423 66,11 (12,07)	404 67,03 (12,27)	386 66,75 (12,51)	362 67,33 (12,07)	344 67,30 (12,26)	298 67,82 (12,27)	301 66,67 (12,40)	168 66,60 (12,24)	0,58 (0,41)	-1,85 [-3,02;-0,69] 0,0019 -0,22 [-0,35;-0,08]

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

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹									ET ¹									Abemaciclib+ET vs. ET ¹
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² MW (SD)	M6 FUP ³ MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP ² MW (SD)	M6 FUP ³ MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert ⁴ Hedges'g [95%-KI]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population (Kohorte 1)																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen																			
2: 30 Tage-Follow-up																			
3: 6 Monate-Follow-up																			
4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des FACT-B-TOI = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-B-TOI haben.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-up; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T: Tag; TOI: Trial Outcome Index; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																			

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen***Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – Subgruppenanalysen***

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 beschrieben werden unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades sowie unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da unklar ist, ob alle beobachteten Ereignisse patientenrelevant sind. Aus diesem Grund werden interagierende Subgruppen der beiden Endpunkte in den jeweiligen Populationen im Folgenden nur ergänzend dargestellt ohne die Ergebnisse zu diskutieren.

Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Neoadjuvante Chemotherapie	212/217 (97,7)	198/219 (90,4)	1,08 [1,03; 1,13] 0,0015 ²	4,50 [1,66; 12,16] 0,0013 ³	7,3 [2,9; 11,7] 0,0013 ³
Adjuvante Chemotherapie	323/327 (98,8)	263/312 (84,3)	1,17 [1,12; 1,23] <,0001 ²	15,04 [5,36; 42,23] <,0001 ³	14,5 [10,3; 18,7] <,0001 ³
Keine Chemotherapie	8/9 (88,9)	4/4 (100,0)	0,94 [0,64; 1,40] 0,7747 ²	0,63 [0,02; 18,84] 1,0000 ⁴	-11,1 [-31,6; 9,4] 1,0000 ⁴
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	49/49 (100,0)	37/44 (84,1)	1,19 [1,04; 1,36] 0,0115 ²	19,80 [1,10; 357,69] 0,0040 ⁴	15,9 [5,1; 26,7] 0,0040 ⁴
Positiv	467/477 (97,9)	409/471 (86,8)	1,13 [1,09; 1,17] <,0001 ²	7,08 [3,58; 13,99] <,0001 ³	11,1 [7,8; 14,4] <,0001 ³
Unbekannt	4/4 (100,0)	8/8 (100,0)	NB	NB	NB
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0329)					
ECOG-PS 0	489/496 (98,6)	414/480 (86,3)	1,14 [1,10; 1,19] <,0001 ²	11,14 [5,05; 24,54] <,0001 ³	12,3 [9,1; 15,6] <,0001 ³
ECOG-PS 1	54/57 (94,7)	51/55 (92,7)	1,02 [0,93; 1,12] 0,6617 ²	1,41 [0,30; 6,62] 0,7139 ⁴	2,0 [-7,0; 11,0] 0,7139 ⁴

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0010)					
Nordamerika / Europa	671/678 (99,0)	596/650 (91,7)	1,08 [1,05; 1,11] <,0001 ²	8,69 [3,92; 19,23] <,0001 ³	7,3 [5,0; 9,5] <,0001 ³
Asien	203/203 (100,0)	188/201 (93,5)	1,07 [1,03; 1,11] 0,0005 ²	29,15 [1,72; 493,75] 0,0002 ³	6,5 [3,1; 9,9] 0,0002 ³
Andere	386/402 (96,0)	335/414 (80,9)	1,19 [1,13; 1,25] <,0001 ²	5,69 [3,26; 9,93] <,0001 ³	15,1 [10,9; 19,3] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	19/156 (12,2)	17/169 (10,1)	1,21 [0,65; 2,24] 0,5435 ²	1,24 [0,62; 2,48] 0,5429 ³	2,1 [-4,7; 9,0] 0,5429 ³
Positiv	175/1.089 (16,1)	102/1.067 (9,6)	1,68 [1,34; 2,11] <,0001 ²	1,81 [1,40; 2,35] <,0001 ³	6,5 [3,7; 9,3] <,0001 ³
Unbekannt	1/10 (10,0)	0/7 (0,0)	2,18 [0,10; 46,92] 0,6182 ²	2,37 [0,08; 66,88] 1,0000 ⁴	10,0 [-8,6; 28,6] 1,0000 ⁴
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Progesteronrezeptorstatus signifikant ($p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus (Negativ; Positiv; Unbekannt) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (1,21, 1,68 bzw. 2,18), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0451)					
Nordamerika / Europa	107/252 (42,5)	40/233 (17,2)	2,47 [1,80; 3,39] <,0001 ²	3,56 [2,33; 5,43] <,0001 ³	25,3 [17,5; 33,1] <,0001 ³
Asien	84/168 (50,0)	16/166 (9,6)	5,19 [3,18; 8,47] <,0001 ²	9,38 [5,16; 17,04] <,0001 ³	40,4 [31,6; 49,2] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Andere	53/133 (39,8)	17/136 (12,5)	3,19 [1,95; 5,21] <,0001 ²	4,64 [2,51; 8,58] <,0001 ³	27,3 [17,3; 37,4] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Region signifikant (p = 0,0451).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,47, 5,19 bzw. 3,19), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	83/156 (53,2)	29/169 (17,2)	3,10 [2,16; 4,46] <,0001 ²	5,49 [3,30; 9,13] <,0001 ³	36,0 [26,4; 45,7] <,0001 ³
Positiv	549/1.089 (50,4)	177/1.067 (16,6)	3,04 [2,62; 3,52] <,0001 ²	5,11 [4,18; 6,25] <,0001 ³	33,8 [30,1; 37,5] <,0001 ³
Unbekannt	4/10 (40,0)	0/7 (0,0)	6,55 [0,41; 105,10] 0,1847 ²	10,38 [0,47; 231,63] 0,1029 ⁴	40,0 [9,6; 70,4] 0,1029 ⁴
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0155)					
Tamoxifen	57/114 (50,0)	11/132 (8,3)	6,00 [3,31; 10,88] <,0001 ²	11,00 [5,36; 22,56] <,0001 ³	41,7 [31,3; 52,0] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Aromatase-Inhibitor	588/1.169 (50,3)	202/1.133 (17,8)	2,82 [2,46; 3,24] <,0001 ²	4,66 [3,86; 5,64] <,0001 ³	32,5 [28,8; 36,1] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p = <0,0001$ bzw. $p = 0,0155$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus (Negativ; Positiv; Unbekannt) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,10, 3,04 bzw. 6,55), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn (Tamoxifen; Aromatase-Inhibitor) hatten ebenfalls gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (6,00 bzw. 2,82), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Neoadjuvante Chemotherapie	210/217 (96,8)	195/219 (89,0)	1,09 [1,03; 1,15] 0,0019 ²	3,69 [1,56; 8,76] 0,0017 ³	7,7 [3,0; 12,5] 0,0017 ³
Adjuvante Chemotherapie	322/327 (98,5)	262/312 (84,0)	1,17 [1,12; 1,23] <,0001 ²	12,29 [4,83; 31,26] <,0001 ³	14,5 [10,2; 18,8] <,0001 ³
Keine Chemotherapie	8/9 (88,9)	4/4 (100,0)	0,94 [0,64; 1,40] 0,7747 ²	0,63 [0,02; 18,84] 1,0000 ⁴	-11,1 [-31,6; 9,4] 1,0000 ⁴

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Tumorgrading (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0413)					
G1	46/47 (97,9)	35/41 (85,4)	1,15 [1,00; 1,31] 0,0448 ²	7,89 [0,91; 68,53] 0,0467 ⁴	12,5 [0,9; 24,1] 0,0467 ⁴
G2	237/244 (97,1)	200/234 (85,5)	1,14 [1,07; 1,20] <,0001 ²	5,76 [2,50; 13,27] <,0001 ³	11,7 [6,7; 16,6] <,0001 ³
G3	230/233 (98,7)	193/226 (85,4)	1,16 [1,09; 1,22] <,0001 ²	13,11 [3,96; 43,40] <,0001 ³	13,3 [8,5; 18,1] <,0001 ³
GX	27/29 (93,1)	32/33 (97,0)	0,96 [0,85; 1,08] 0,4917 ²	0,42 [0,04; 4,91] 0,5951 ⁴	-3,9 [-14,8; 7,1] 0,5951 ⁴
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	49/49 (100,0)	35/44 (79,5)	1,25 [1,08; 1,46] 0,0038 ²	26,49 [1,49; 470,21] 0,0007 ⁴	20,5 [8,5; 32,4] 0,0007 ⁴
Positiv	464/477 (97,3)	407/471 (86,4)	1,13 [1,08; 1,17] <,0001 ²	5,61 [3,05; 10,34] <,0001 ³	10,9 [7,4; 14,3] <,0001 ³
Unbekannt	4/4 (100,0)	8/8 (100,0)	NB	NB	NB
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0078)					
ECOG-PS 0	488/496 (98,4)	410/480 (85,4)	1,15 [1,11; 1,20] <,0001 ²	10,41 [4,95; 21,90] <,0001 ³	13,0 [9,6; 16,3] <,0001 ³
ECOG-PS 1	52/57 (91,2)	51/55 (92,7)	0,98 [0,88; 1,10] 0,7702 ²	0,82 [0,21; 3,21] 1,0000 ⁴	-1,5 [-11,6; 8,6] 1,0000 ⁴
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-79: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0014)					
Nordamerika / Europa	666/678 (98,2)	593/650 (91,2)	1,08 [1,05; 1,10] <,0001 ²	5,33 [2,83; 10,04] <,0001 ³	7,0 [4,6; 9,4] <,0001 ³
Asien	203/203 (100,0)	187/201 (93,0)	1,07 [1,03; 1,12] 0,0003 ²	31,47 [1,86; 531,31] 0,0001 ³	7,0 [3,4; 10,5] 0,0001 ³
Andere	382/402 (95,0)	332/414 (80,2)	1,18 [1,12; 1,25] <,0001 ²	4,72 [2,83; 7,86] <,0001 ³	14,8 [10,4; 19,2] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-80: Interagierende Subgruppen – Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0131)					
Neoadjuvante Chemotherapie	95/430 (22,1)	3/415 (0,7)	30,56 [9,76; 95,69] <,0001 ²	38,95 [12,23; 124,02] <,0001 ³	21,4 [17,4; 25,4] <,0001 ³
Adjuvante Chemotherapie	165/784 (21,0)	6/769 (0,8)	26,97 [12,02; 60,54] <,0001 ²	33,90 [14,91; 77,08] <,0001 ³	20,3 [17,3; 23,2] <,0001 ³
Keine Chemotherapie	22/69 (31,9)	5/81 (6,2)	5,17 [2,07; 12,91] 0,0004 ²	7,11 [2,52; 20,07] <,0001 ³	25,7 [13,5; 37,9] <,0001 ³
Anzahl betr. Lymphknoten (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0234)					
0 - 3	108/427 (25,3)	6/418 (1,4)	17,62 [7,83; 39,65] <,0001 ²	23,25 [10,09; 53,58] <,0001 ³	23,9 [19,6; 28,1] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
4 - 9	122/549 (22,2)	1/542 (0,2)	120,44 [16,89; 858,84] <,0001 ²	154,57 [21,51; 1110,67] <,0001 ³	22,0 [18,5; 25,5] <,0001 ³
≥10	52/307 (16,9)	7/305 (2,3)	7,38 [3,41; 15,99] <,0001 ²	8,68 [3,88; 19,45] <,0001 ³	14,6 [10,1; 19,2] <,0001 ³
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	49/156 (31,4)	3/169 (1,8)	17,69 [5,63; 55,62] <,0001 ²	25,34 [7,70; 83,36] <,0001 ³	29,6 [22,1; 37,2] <,0001 ³
Positiv	225/1.089 (20,7)	10/1.067 (0,9)	22,05 [11,77; 41,30] <,0001 ²	27,53 [14,52; 52,19] <,0001 ³	19,7 [17,3; 22,2] <,0001 ³
Unbekannt	4/10 (40,0)	0/7 (0,0)	6,55 [0,41; 105,10] 0,1847 ²	10,38 [0,47; 231,63] 0,1029 ⁴	40,0 [9,6; 70,4] 0,1029 ⁴
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	17/114 (14,9)	0/132 (0,0)	40,48 [2,46; 665,67] 0,0096 ²	47,56 [2,83; 800,58] <,0001 ³	14,9 [8,4; 21,5] <,0001 ³
Aromatase-Inhibitor	265/1.169 (22,7)	14/1.133 (1,2)	18,35 [10,79; 31,21] <,0001 ²	23,43 [13,59; 40,39] <,0001 ³	21,4 [18,9; 23,9] <,0001 ³
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0328)					
ECOG-PS 0	224/1.070 (20,9)	7/1.020 (0,7)	30,50 [14,45; 64,41] <,0001 ²	38,32 [17,96; 81,75] <,0001 ³	20,2 [17,8; 22,7] <,0001 ³
ECOG-PS 1	58/213 (27,2)	7/245 (2,9)	9,53 [4,45; 20,43] <,0001 ²	12,72 [5,66; 28,60] <,0001 ³	24,4 [18,0; 30,7] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen vorherige Chemotherapie, Anzahl betroffener Lymphknoten, Progesteronrezeptorstatus, endokrine Therapie zu Beginn sowie ECOG-PS signifikant ($p = 0,0131$, $p = 0,0234$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0328$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe vorherige Chemotherapie hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (30,56, 26,97 bzw. 5,17), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe Anzahl betroffener Lymphknoten, gemessen anhand des RR waren ebenfalls gleichgerichtet (17,62, 120,44 bzw. 7,38), weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten ebenso gleichgerichtete Effekte (RR = 17,69, RR = 22,05 bzw. RR = 6,55), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (40,48 bzw. 18,35), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die beiden Kategorien der Subgruppe ECOG-PS hatten mit RR = 30,50 bzw. RR = 9,53 auch gleichgerichtete Effekte, weshalb ebenso von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Subgruppenanalysen

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad <3 werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da unklar ist, ob alle beobachteten Ereignisse patientenrelevant sind. Ferner werden bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl, Hepatische Ereignisse sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) nur schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich um Laborparameter handelt. Aus diesem Grund werden interagierende Subgruppen dieser Endpunkte in den jeweiligen Populationen im Folgenden nur ergänzend dargestellt ohne die Ergebnisse zu diskutieren.

Bezüglich der folgenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kam es in den jeweiligen Populationen zu interagierenden Subgruppen (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64):

Tabelle 4-81: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0193)					
Nordamerika/ Europa	237/678 (35,0)	12/650 (1,8)	18,93 [10,71; 33,48] <,0001 ²	28,57 [15,80; 51,67] <,0001 ³	33,1 [29,4; 36,8] <,0001 ³
Asien	141/203 (69,5)	13/201 (6,5)	10,74 [6,30; 18,31] <,0001 ²	32,89 [17,40; 62,15] <,0001 ³	63,0 [55,8; 70,2] <,0001 ³
Andere	179/402 (44,5)	26/414 (6,3)	7,09 [4,81; 10,45] <,0001 ²	11,98 [7,69; 18,66] <,0001 ³	38,2 [32,9; 43,6] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse;; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-82: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	20/114 (17,5)	0/132 (0,0)	47,42 [2,90; 775,32] 0,0068 ²	57,49 [3,43; 962,32] <,0001 ³	17,5 [10,6; 24,5] <,0001 ³
Aromatase-Inhibitor	237/1.169 (20,3)	7/1.133 (0,6)	32,81 [15,54; 69,27] <,0001 ²	40,90 [19,19; 87,17] <,0001 ³	19,7 [17,3; 22,0] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (47,42 bzw. 32,81), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0209)					
Nordamerika / Europa	214/678 (31,6)	11/650 (1,7)	18,65 [10,27; 33,86] <,0001 ²	26,79 [14,45; 49,69] <,0001 ³	29,9 [26,2; 33,5] <,0001 ³
Asien	119/203 (58,6)	12/201 (6,0)	9,82 [5,60; 17,20] <,0001 ²	22,31 [11,68; 42,61] <,0001 ³	52,7 [45,1; 60,2] <,0001 ³
Andere	164/402 (40,8)	25/414 (6,0)	6,76 [4,54; 10,06] <,0001 ²	10,72 [6,83; 16,83] <,0001 ³	34,8 [29,4; 40,1] <,0001 ³
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	63/156 (40,4)	7/169 (4,1)	9,75 [4,61; 20,64] <,0001 ²	15,68 [6,89; 35,65] <,0001 ³	36,2 [28,0; 44,5] <,0001 ³
Positiv	420/1.089 (38,6)	40/1.067 (3,7)	10,29 [7,52; 14,07] <,0001 ²	16,12 [11,49; 22,61] <,0001 ³	34,8 [31,7; 37,9] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unbekannt	5/10 (50,0)	0/7 (0,0)	8,00 [0,51; 124,90] 0,1381 ²	15,00 [0,68; 332,00] 0,0441 ⁴	50,0 [19,0; 81,0] 0,0441 ⁴

Datenschnitt: 01.04.2021
 Safety-Population (Kohorte 1)
 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
 2: p-Wert basierend auf Z-Test
 3: p-Wert basierend auf Chi²-Test
 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-84: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0462)					
Negativ	21/49 (42,9)	23/44 (52,3)	0,82 [0,53; 1,26] 0,3645 ²	0,68 [0,30; 1,55] 0,3639 ³	-9,4 [-29,7; 10,8] 0,3639 ³
Positiv	262/477 (54,9)	185/471 (39,3)	1,40 [1,22; 1,61] <,0001 ²	1,88 [1,46; 2,44] <,0001 ³	15,6 [9,4; 21,9] <,0001 ³
Unbekannt	2/4 (50,0)	5/8 (62,5)	0,80 [0,26; 2,45] 0,6955 ²	0,60 [0,05; 6,79] 1,0000 ⁴	-12,5 [-71,9; 46,9] 1,0000 ⁴
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0139)					
ECOG-PS 0	277/496 (55,8)	195/480 (40,6)	1,37 [1,20; 1,57] <,0001 ²	1,85 [1,43; 2,38] <,0001 ³	15,2 [9,0; 21,4] <,0001 ³
ECOG-PS 1	22/57 (38,6)	27/55 (49,1)	0,79 [0,51; 1,20] 0,2661 ²	0,65 [0,31; 1,38] 0,2630 ³	-10,5 [-28,8; 7,8] 0,2630 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Progesteronrezeptorstatus sowie ECOG-PS signifikant ($p = 0,0462$ bzw. $p = 0,0139$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus sind gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (0,82, 1,40 bzw. 0,80). Da die Effekte, welche entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation sind, bei kleineren Subgruppenkategorien (Negativ; Unbekannt) auftraten, und nicht statistisch signifikant sind, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bezüglich des ECOG-PS sind die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des RR gegengerichtet (1,37 bzw. 0,79). Da der Effekt, welcher entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation ist, bei der kleineren Subgruppenkategorie (ECOG-PS 1) auftrat, und nicht statistisch signifikant ist, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0371)					
Negativ	6/156 (3,8)	7/169 (4,1)	0,93 [0,32; 2,70] 0,8919 ²	0,93 [0,30; 2,82] 0,8918 ³	-0,3 [-4,6; 4,0] 0,8918 ³
Positiv	61/1.089 (5,6)	28/1.067 (2,6)	2,13 [1,38; 3,31] 0,0007 ²	2,20 [1,40; 3,47] 0,0005 ³	3,0 [1,3; 4,6] 0,0005 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	7/114 (6,1)	0/132 (0,0)	17,35 [1,00; 300,45] 0,0499 ²	18,49 [1,04; 327,38] 0,0041 ⁴	6,1 [1,7; 10,5] 0,0041 ⁴
Aromatase-Inhibitor	62/1.169 (5,3)	36/1.133 (3,2)	1,67 [1,12; 2,50] 0,0126 ²	1,71 [1,12; 2,60] 0,0115 ³	2,1 [0,5; 3,8] 0,0115 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p = 0,0371$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen (ausgewerteten¹⁷) Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (0,93 bzw. 2,13). Da der Effekt, welcher entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation ist, bei der kleineren Subgruppenkategorie (Negativ) auftrat, und nicht statistisch signifikant ist, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn gemessen anhand des RR sind gleichgerichtet (17,35 bzw. 1,67). Der quantitative Unterschied der Punktschätzer kann auf die ungleichmäßig verteilten Größen der Subgruppenkategorien zurückgeführt werden, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

¹⁷ Für die Subgruppenkategorie Progesteronrezeptorstatus: Unbekannt wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet

Tabelle 4-86: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0271)					
ECOG-PS 0	271/496 (54,6)	193/480 (40,2)	1,36 [1,19; 1,56] <,0001 ²	1,79 [1,39; 2,31] <,0001 ³	14,4 [8,2; 20,6] <,0001 ³
ECOG-PS 1	22/57 (38,6)	26/55 (47,3)	0,82 [0,53; 1,26] 0,3556 ²	0,70 [0,33; 1,49] 0,3536 ³	-8,7 [-26,9; 9,6] 0,3536 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Primärtumorgröße (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0286)					
<20 mm	17/331 (5,1)	4/335 (1,2)	4,30 [1,46; 12,65] 0,0080 ²	4,48 [1,49; 13,46] 0,0036 ³	3,9 [1,3; 6,6] 0,0036 ³
≥20 bis <50 mm	30/646 (4,6)	25/653 (3,8)	1,21 [0,72; 2,04] 0,4663 ²	1,22 [0,71; 2,10] 0,4655 ³	0,8 [-1,4; 3,0] 0,4655 ³
≥50 mm	21/289 (7,3)	5/265 (1,9)	3,85 [1,47; 10,07] 0,0060 ²	4,07 [1,51; 10,97] 0,0028 ³	5,4 [2,0; 8,8] 0,0028 ³
Tumorgrading (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0362)					
G1	4/91 (4,4)	5/93 (5,4)	0,82 [0,23; 2,95] 0,7583 ²	0,81 [0,21; 3,11] 1,0000 ⁴	-1,0 [-7,2; 5,2] 1,0000 ⁴
G2	37/612 (6,0)	9/603 (1,5)	4,05 [1,97; 8,32] 0,0001 ²	4,25 [2,03; 8,88] <,0001 ³	4,6 [2,4; 6,7] <,0001 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
G3	22/527 (4,2)	18/506 (3,6)	1,17 [0,64; 2,16] 0,6077 ²	1,18 [0,63; 2,23] 0,6072 ³	0,6 [-1,7; 3,0] 0,6072 ³
GX	5/51 (9,8)	2/59 (3,4)	2,89 [0,59; 14,27] 0,1923 ²	3,10 [0,57; 16,71] 0,2463 ⁴	6,4 [-3,0; 15,8] 0,2463 ⁴
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0119)					
Negativ	7/156 (4,5)	7/169 (4,1)	1,08 [0,39; 3,02] 0,8783 ²	1,09 [0,37; 3,17] 0,8783 ³	0,3 [-4,1; 4,8] 0,8783 ³
Positiv	60/1.089 (5,5)	26/1.067 (2,4)	2,26 [1,44; 3,55] 0,0004 ²	2,33 [1,46; 3,73] 0,0003 ³	3,1 [1,4; 4,7] 0,0003 ³
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	5/114 (4,4)	0/132 (0,0)	12,72 [0,71; 227,60] 0,0839 ²	13,31 [0,73; 243,39] 0,0204 ⁴	4,4 [0,6; 8,1] 0,0204 ⁴
Aromatase-Inhibitor	64/1.169 (5,5)	34/1.133 (3,0)	1,82 [1,21; 2,74] 0,0039 ²	1,87 [1,22; 2,86] 0,0033 ³	2,5 [0,8; 4,1] 0,0033 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Primärtumorgröße, Tumorgrading, Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p = 0,0286$, $p = 0,0362$, $p = 0,0119$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Primärtumorgröße (<20 mm; ≥ 20 bis <50 mm; ≥ 50 mm) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (4,30, 1,21 bzw. 3,85), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe Tumorgrading (G1; G2; G2; GX), gemessen anhand des RR waren gegengerichtet (0,82, 4,05, 1,17 bzw. 2,89). Da der Effekt, welcher entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation ist, bei einer kleineren

Subgruppenkategorie (G1) auftrat, und nicht statistisch signifikant ist, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die einzelnen (ausgewerteten¹⁸) Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten ebenso gleichgerichtete Effekte (RR = 1,08 bzw. RR = 2,26), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (12,72 bzw. 1,82). Der quantitative Unterschied der Punktschätzer kann auf die ungleichmäßig verteilten Größen der Subgruppenkategorien zurückgeführt werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-88: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0282)					
ECOG-PS 0	407/496 (82,1)	25/480 (5,2)	15,75 [10,73; 23,13] <,0001 ²	83,23 [52,37; 132,28] <,0001 ³	76,8 [72,9; 80,8] <,0001 ³
ECOG-PS 1	37/57 (64,9)	6/55 (10,9)	5,95 [2,73; 12,97] <,0001 ²	15,11 [5,52; 41,37] <,0001 ³	54,0 [39,1; 68,9] <,0001 ³

Datenschnitt: 01.04.2021
 Safety-Population (Kohorte 1)
 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen
 2: p-Wert basierend auf Z-Test
 3: p-Wert basierend auf Chi²-Test
 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe ECOG-PS zu Beginn signifikant (p = 0,0282).

¹⁸ Für die Subgruppenkategorie Progesteronrezeptorstatus: Unbekannt wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet

Die beiden Kategorien der Subgruppe ECOG-PS hatten mit RR = 15,75 bzw. RR = 5,95 gleichgerichtete Effekte, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0005)					
<65 Jahre	768/918 (83,7)	67/937 (7,2)	11,70 [9,27; 14,76] <,0001 ²	66,48 [49,06; 90,10] <,0001 ³	76,5 [73,6; 79,4] <,0001 ³
≥65 Jahre	291/365 (79,7)	43/328 (13,1)	6,08 [4,58; 8,07] <,0001 ²	26,06 [17,30; 39,27] <,0001 ³	66,6 [61,1; 72,1] <,0001 ³
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0042)					
Nordamerika / Europa	585/678 (86,3)	76/650 (11,7)	7,38 [5,96; 9,13] <,0001 ²	47,51 [34,35; 65,70] <,0001 ³	74,6 [71,0; 78,2] <,0001 ³
Asien	176/203 (86,7)	10/201 (5,0)	17,43 [9,50; 31,96] <,0001 ²	124,50 [58,58; 264,60] <,0001 ³	81,7 [76,2; 87,3] <,0001 ³
Andere	298/402 (74,1)	24/414 (5,8)	12,79 [8,64; 18,94] <,0001 ²	46,56 [29,14; 74,41] <,0001 ³	68,3 [63,5; 73,2] <,0001 ³
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	125/156 (80,1)	15/169 (8,9)	9,03 [5,53; 14,73] <,0001 ²	41,40 [21,40; 80,10] <,0001 ³	71,3 [63,7; 78,8] <,0001 ³
Positiv	901/1089 (82,7)	92/1067 (8,6)	9,60 [7,88; 11,69] <,0001 ²	50,79 [38,95; 66,22] <,0001 ³	74,1 [71,3; 76,9] <,0001 ³
Unbekannt	8/10 (80,0)	0/7 (0,0)	12,36 [0,83; 184,49] 0,0682 ²	51,00 [2,10; 1240,17] 0,0023 ⁴	80,0 [55,2; 100,0] 0,0023 ⁴
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Alter, Region sowie Progesteronrezeptorstatus signifikant ($p = 0,0005$, $p = 0,0042$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (11,70 bzw. 6,08), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region hatten ebenfalls gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (7,38, 17,43 bzw. 12,79), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten ebenso gleichgerichtete Effekte ($RR = 9,03$, $RR = 9,60$ bzw. $RR = 12,36$), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
ECOG-PS 0	30/496 (6,0)	2/480 (0,4)	14,52 [3,49; 60,41] 0,0002 ²	15,39 [3,66; 64,75] <,0001 ³	5,6 [3,5; 7,8] <,0001 ³
ECOG-PS 1	0/57 (0,0)	0/55 (0,0)	NB	NB	NB
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test; 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe ECOG-PS zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$).

Ein Behandlungseffekt konnte nur für die deutlich größere Subgruppenkategorie sinnvoll berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+E T ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Tumorgrading (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
G1	8/91 (8,8)	0/93 (0,0)	17,37 [1,02; 296,59] 0,0486 ²	19,04 [1,08; 334,86] 0,0030 ⁴	8,8 [3,0; 14,6] 0,0030 ⁴
G2	52/612 (8,5)	1/603 (0,2)	51,24 [7,11; 369,43] <,0001 ²	55,90 [7,70; 405,71] <,0001 ³	8,3 [6,1; 10,6] <,0001 ³
G3	63/527 (12,0)	1/506 (0,2)	60,49 [8,42; 434,48] <,0001 ²	68,57 [9,47; 496,35] <,0001 ³	11,8 [9,0; 14,6] <,0001 ³
GX	2/51 (3,9)	0/59 (0,0)	5,77 [0,28; 117,46] 0,2544 ²	6,01 [0,28; 128,14] 0,2127 ⁴	3,9 [-1,4; 9,2] 0,2127 ⁴
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	19/156 (12,2)	1/169 (0,6)	20,58 [2,79; 151,95] 0,0030 ²	23,30 [3,08; 176,25] <,0001 ³	11,6 [6,3; 16,8] <,0001 ³
Positiv	102/1.089 (9,4)	1/1.067 (0,1)	99,94 [13,97; 715,01] <,0001 ²	110,16 [15,34; 791,10] <,0001 ³	9,3 [7,5; 11,0] <,0001 ³
Unbekannt	1/10 (10,0)	0/7 (0,0)	2,18 [0,10; 46,92] 0,6182 ²	2,37 [0,08; 66,88] 1,0000 ⁴	10,0 [-8,6; 28,6] 1,0000 ⁴
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	7/114 (6,1)	0/132 (0,0)	17,35 [1,00; 300,45] 0,0499 ²	18,49 [1,04; 327,38] 0,0041 ⁴	6,1 [1,7; 10,5] 0,0041 ⁴
Aromatase- Inhibitor	118/1.169 (10,1)	2/1.133 (0,2)	57,18 [14,17; 230,78] <,0001 ²	63,49 [15,65; 257,50] <,0001 ³	9,9 [8,2; 11,7] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Tumorgrading, Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Tumorgrading hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (17,37, 51,24, 60,49 bzw. 5,77), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten ebenfalls gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (20,58, 99,94 bzw. 2,18). Der quantitative Unterschied der Punktschätzer kann auf die ungleichmäßig verteilten Größen der Subgruppenkategorien sowie die unklare Zuordnung der Patientinnen einer Kategorie (Unbekannt) zurückgeführt werden. Aus diesen Gründen wird hiervon keine relevante Effektmodifikation abgeleitet.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn waren ebenfalls gleichgerichtet (RR = 17,35 bzw. RR = 57,18), weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0290)					
ECOG-PS 0	405/496 (81,7)	25/480 (5,2)	15,68 [10,68; 23,01] <,0001 ²	81,00 [51,01; 128,62] <,0001 ³	76,4 [72,5; 80,4] <,0001 ³
ECOG-PS 1	37/57 (64,9)	6/55 (10,9)	5,95 [2,73; 12,97] <,0001 ²	15,11 [5,52; 41,37] <,0001 ³	54,0 [39,1; 68,9] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0009)					
<65 Jahre	764/918 (83,2)	67/937 (7,2)	11,64 [9,22; 14,69] <,0001 ²	64,42 [47,59; 87,21] <,0001 ³	76,1 [73,1; 79,0] <,0001 ³
≥65 Jahre	290/365 (79,5)	42/328 (12,8)	6,20 [4,66; 8,27] <,0001 ²	26,33 [17,45; 39,74] <,0001 ³	66,6 [61,1; 72,1] <,0001 ³
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0055)					
Nordamerika / Europa	583/678 (86,0)	75/650 (11,5)	7,45 [6,01; 9,24] <,0001 ²	47,05 [34,03; 65,05] <,0001 ³	74,4 [70,9; 78,0] <,0001 ³
Asien	176/203 (86,7)	10/201 (5,0)	17,43 [9,50; 31,96] <,0001 ²	124,50 [58,58; 264,60] <,0001 ³	81,7 [76,2; 87,3] <,0001 ³
Andere	295/402 (73,4)	24/414 (5,8)	12,66 [8,55; 18,75] <,0001 ²	44,80 [28,06; 71,52] <,0001 ³	67,6 [62,7; 72,5] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	11/1.169 (0,9)	0/1.133 (0,0)	22,29 [1,32; 377,85] 0,0316 ²	22,50 [1,32; 382,33] 0,0011 ³	0,9 [0,4; 1,5] 0,0011 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p < 0,0001).

Ein Behandlungseffekt konnte nur für die deutlich größere Subgruppenkategorie sinnvoll berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-95: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: < 0,0001)					
Tamoxifen	1/114 (0,9)	0/132 (0,0)	3,47 [0,14; 84,34] 0,4448 ²	3,50 [0,14; 86,82] 0,4634 ⁴	0,9 [-0,8; 2,6] 0,4634 ⁴
Aromatase-Inhibitor	44/1169 (3,8)	11/1133 (1,0)	3,88 [2,01; 7,47] <,0001 ²	3,99 [2,05; 7,76] <,0001 ³	2,8 [1,6; 4,0] <,0001 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,47 bzw. 3,88), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-96: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
<65 Jahre	21/918 (2,3)	9/937 (1,0)	2,38 [1,10; 5,17] 0,0283 ²	2,41 [1,10; 5,30] 0,0235 ³	1,3 [0,2; 2,5] 0,0235 ³
≥65 Jahre	12/365 (3,3)	0/328 (0,0)	22,47 [1,34; 378,07] 0,0307 ²	23,23 [1,37; 393,95] 0,0009 ³	3,3 [1,5; 5,1] 0,0009 ³
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
2: p-Wert basierend auf Z-Test					
3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test					
4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Alter signifikant ($p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,38 bzw. 22,47), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-97: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 :
Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-
Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
<65 Jahre	8/918 (0,9)	4/937 (0,4)	2,04 [0,62; 6,76] 0,2425 ²	2,05 [0,62; 6,83] 0,2324 ³	0,4 [-0,3; 1,2] 0,2324 ³
≥ 65 Jahre	6/365 (1,6)	0/328 (0,0)	11,69 [0,66; 206,64] 0,0935 ²	11,88 [0,67; 211,69] 0,0319 ⁴	1,6 [0,3; 2,9] 0,0319 ⁴
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	1/114 (0,9)	0/132 (0,0)	3,47 [0,14; 84,34] 0,4448 ²	3,50 [0,14; 86,82] 0,4634 ⁴	0,9 [-0,8; 2,6] 0,4634 ⁴
Aromatase-Inhibitor	13/1.169 (1,1)	4/1.133 (0,4)	3,15 [1,03; 9,63] 0,0442 ²	3,17 [1,03; 9,76] 0,0335 ³	0,8 [0,1; 1,5] 0,0335 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Alter sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,04 bzw. 11,69), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn hatten ebenfalls gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,47 bzw. 3,15), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-98: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
<65 Jahre	13/918 (1,4)	7/937 (0,7)	1,90 [0,76; 4,73] 0,1704 ²	1,91 [0,76; 4,81] 0,1630 ³	0,7 [-0,3; 1,6] 0,1630 ³
≥65 Jahre	8/365 (2,2)	0/328 (0,0)	15,28 [0,89; 263,73] 0,0606 ²	15,62 [0,90; 271,70] 0,0081 ⁴	2,2 [0,7; 3,7] 0,0081 ⁴
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-99: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET ¹ Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
			RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
<65 Jahre	9/918 (1,0)	4/937 (0,4)	2,30 [0,71; 7,43] 0,1652 ²	2,31 [0,71; 7,53] 0,1531 ³	0,6 [-0,2; 1,3] 0,1531 ³
≥65 Jahre	5/365 (1,4)	0/328 (0,0)	9,89 [0,55; 178,14] 0,1204 ²	10,02 [0,55; 181,97] 0,0634 ⁴	1,4 [0,2; 2,6] 0,0634 ⁴
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	4/114 (3,5)	0/132 (0,0)	10,41 [0,57; 191,27] 0,1147 ²	10,79 [0,57; 202,64] 0,0448 ⁴	3,5 [0,1; 6,9] 0,0448 ⁴
Aromatase-Inhibitor	10/1.169 (0,9)	4/1.133 (0,4)	2,42 [0,76; 7,70] 0,1337 ²	2,44 [0,76; 7,79] 0,1212 ³	0,5 [-0,1; 1,1] 0,1212 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 01.04.2021					
Safety-Population (Kohorte 1)					
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test; 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test.					
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Alter sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0001$).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,30 bzw. 9,89), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn hatten ebenfalls gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (10,41 bzw. 2,42), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-100: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0001)					
Negativ	12/156 (7,7)	11/169 (6,5)	1,18 [0,54; 2,60] 0,6780 ²	1,20 [0,51; 2,80] 0,6777 ³	1,2 [-4,4; 6,8] 0,6777 ³
Positiv	85/1.089 (7,8)	58/1.067 (5,4)	1,44 [1,04; 1,98] 0,0281 ²	1,47 [1,04; 2,08] 0,0271 ³	2,4 [0,3; 4,5] 0,0271 ³
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0348)					
Weiß	81/958 (8,5)	47/944 (5,0)	1,70 [1,20; 2,40] 0,0029 ²	1,76 [1,22; 2,56] 0,0025 ³	3,5 [1,2; 5,7] 0,0025 ³
Asiatisch	12/250 (4,8)	12/242 (5,0)	0,97 [0,44; 2,11] 0,9349 ²	0,97 [0,43; 2,20] 0,9349 ³	-0,2 [-4,0; 3,6] 0,9349 ³

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Andere	4/62 (6,5)	10/64 (15,6)	0,41 [0,14; 1,25] 0,1169 ²	0,37 [0,11; 1,26] 0,1014 ³	-9,2 [-20,0; 1,6] 0,1014 ³

Datenschnitt: 01.04.2021
 Safety-Population (Kohorte 1)
 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
 2: p-Wert basierend auf Z-Test
 3: p-Wert basierend auf Chi²-Test
 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-101: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	12/1.169 (1,0)	3/1.133 (0,3)	3,88 [1,10; 13,70] 0,0354 ²	3,91 [1,10; 13,88] 0,0232 ³	0,8 [0,1; 1,4] 0,0232 ³

Datenschnitt: 01.04.2021
 Safety-Population (Kohorte 1)
 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
 2: p-Wert basierend auf Z-Test
 3: p-Wert basierend auf Chi²-Test
 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$).

Ein Behandlungseffekt konnte nur für die deutlich größere Subgruppenkategorie sinnvoll berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-102: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad <3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0001)					
Negativ	12/156 (7,7)	11/169 (6,5)	1,18 [0,54; 2,60] 0,6780 ²	1,20 [0,51; 2,80] 0,6777 ³	1,2 [-4,4; 6,8] 0,6777 ³
Positiv	82/1.089 (7,5)	56/1.067 (5,2)	1,43 [1,03; 1,99] 0,0316 ²	1,47 [1,04; 2,09] 0,0305 ³	2,3 [0,2; 4,3] 0,0305 ³
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Tabelle 4-103: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET ¹	ET ¹	Abemaciclib+ET vs. ET ¹		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	8/1169 (0,7)	3/1133 (0,3)	2,58 [0,69; 9,72] 0,1599 ²	2,60 [0,69; 9,81] 0,1445 ³	0,4 [-0,1; 1,0] 0,1445 ³
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen 2: p-Wert basierend auf Z-Test 3: p-Wert basierend auf Chi ² -Test 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher-Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn signifikant ($p < 0,0001$).

Ein Behandlungseffekt konnte nur für die deutlich größere Subgruppenkategorie sinnvoll berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen interagierender Subgruppen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-104: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studienbezeichnung	Quelle
MONARCH-E (I3Y-MC-JPCF)	Studienbericht: [30] Studienprotokoll: [68] Statistischer Analyseplan: [90] Registereinträge: [72-79] Publikationen: [69-71]
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-106: 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 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-112: 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 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. In der hier relevanten Zulassungsstudie MONARCH-E wird die Intervention Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie verglichen mit endokriner Therapie (Monotherapie). Es handelt sich dabei um eine offene Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [8]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (IDFS, DRFS, Symptomatik und Gesundheitszustand mittels der Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und FACT-ES), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels FACT-B), und Unerwünschte Ereignisse abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und sie weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8).

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zur endokrinen Therapie (Monotherapie) anhand der Studie MONARCH-E besitzen somit im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte 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 [59].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Mit rund 69.900 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2018) stellt Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau dar [9, 10]. Auf Basis dieser Rate an Neuerkrankungen erkrankt damit in Deutschland etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von fast 13%. Mit fast 18.800 an Brustkrebs verstorbenen Frauen und Männern im Jahr 2018, lag die Anzahl der Brustkrebs-bedingten Todesfälle dementsprechend hoch.

Die große Mehrheit der Patienten (ca. 90%) mit Brustkrebs werden in frühen Tumorstadien diagnostiziert [11]. Allerdings erfahren insgesamt etwa 30% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs nach einer Therapie mit kurativer Intention mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium [12]. Bis zu 20% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs erleiden ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer endokrinen Standardtherapie innerhalb der ersten zehn Jahre [91, 92]. Eine metastasierte Brustkrebserkrankung ist nicht mehr heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt je nach Quelle ca. 24 Monate [93, 94] bzw. zwei bis drei Jahre [95]. Durch die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung des Brustkrebses ließ sich das mediane Überleben im metastasierten Krankheitsstadium deutlich auf ca. 46 Monate steigern [96], dennoch stellt das Auftreten eines Fernrezidivs immer den Übergang in eine Therapiesituation ohne Möglichkeit auf eine kurative Behandlung dar. Es besteht damit insbesondere solange eine kurative Behandlung noch möglich ist, ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, das Therapiespektrum um weitere Behandlungsmöglichkeiten zu ergänzen, die eine Reduktion der Rezidivrate bewirken können.

Das Auftreten hoher Rezidivraten bildet trotz des Einsatzes modernster Therapieansätze immer noch den typischen Verlauf der Erkrankung ab. Dies ist insbesondere für Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv der Fall. Als Faktoren, die auf ein höheres Risiko für Fernrezidive hinweisen, werden unter anderem die Primärtumorgröße, das Ausmaß des Befalls der ALN und ein hohes histologisches Grading gesehen [97]. Das Rezidivrisiko ist insgesamt höher für solche Patienten mit klinischen oder mit pathologischen Risikofaktoren, insbesondere während der ersten Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie [98]. Diese Patienten rezidivieren trotz einer primären Therapie mit kurativer Intention für Brustkrebs im Frühstadium. Dies ist der Fall trotz der derzeitigen Praxis einer adjuvanten Chemotherapie zur Verhinderung der Ausbreitung von

Mikrometastasen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko und dem Einsatz einer endokrinen Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Die Verhinderung dieser Rezidive in der beschriebenen Hochrisikogruppe bleibt weiterhin eine der wichtigsten Herausforderungen in der Therapie des frühen Brustkrebses.

Eine entsprechende Einschätzung wird auch durch die im Rahmen der multinationalen ADELPHI-Studie befragten Ärzte vertreten, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, die Therapiemodalitäten und Patientencharakteristika bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ zu erfassen [81]. Die befragten Ärzte sahen den größten ungedeckten Bedarf für Patienten mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit hohem oder intermediärem Risiko in Behandlungsoptionen, die eine bessere Verhinderung von Progressionen ermöglichen. Zudem bei adjuvanten Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz und dem Ersatz einer Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie.

Mit der Zulassung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko steht den Patienten nun erstmalig ein CDK4/6-Inhibitor in der adjuvanten Behandlung zur Verfügung. Der Einsatz von Abemaciclib erfolgt dabei üblicherweise über einen Zeitraum von zwei Jahren als Add-On-Therapie zu einer endokrinen Standardtherapie. Abemaciclib kann mit allen üblicherweise in der Adjuvanz eingesetzten endokrinen Therapien kombiniert werden.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden AWG liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie MONARCH-E vor, die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht. Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv (entsprechend der Kohorte 1 der Studie MONARCH-E) waren dabei definiert als Patienten mit ≥ 4 ALN oder mit 1 bis 3 positiven ALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad 3 Tumors und/oder einer Tumorgroße von ≥ 50 mm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Gemäß des Studienprotokolls der Studie MONARCH-E erfolgte in allen Behandlungsräumen eine adjuvante endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes (z. B. Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion). Die ärztliche Entscheidung hinsichtlich der Wahl der endokrinen Therapie wurde dabei im Rahmen der Studie nicht eingeschränkt. Infolgedessen können die im Zuge der Studie MONARCH-E verabreichten endokrinen Therapien bzw. Therapiefolgen in einigen Fällen von den durch den G-BA genannten Anforderungen an eine adäquate Umsetzung der ZVT abweichen. Die betrachtete Studienpopulation wurde daher auf Patienten mit adäquat umgesetzter ZVT eingeschränkt. Für diese Population entspricht die im Rahmen der Studie MONARCH-E eingesetzte endokrine Therapie dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der ZVT.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden betrachtet:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Invasives krankheitsfreies Überleben
 - Fernmetastasenfreies Überleben
 - Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand:
 - Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS
 - Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue
 - Symptomatik anhand des FACT-ES
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - FACT-B
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Behandlungsabbruch (mindestens eines der beiden Medikamente) aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – jeweils nach Schweregraden (jeglicher Grad, schwerwiegend, CTCAE-Grad ≥ 3 , CTCAE-Grad < 3):
 - Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl
 - Infektionen (SOC)
 - Diarrhoe (PT)
 - Hepatische Ereignisse
 - Venöse Thromboembolie
 - ILD/Pneumonitis

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, liegen mit der Studie MONARCH-E qualitativ hochwertige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT vor. Auf Basis der gewonnenen Daten werden Aussagen zum Zusatznutzen von Abemaciclib im Vergleich zur ZVT mit der **Aussagesicherheit eines Hinweises** abgeleitet.

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- prämenopausale Patientinnen,
- postmenopausale Patientinnen,
- männliche Patienten

mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117.

Für die Teilpopulation der Männer liegen aus der Studie MONARCH-E Daten für 19 männliche Patienten vor. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen können statistische Tests daher nicht sinnvoll durchgeführt werden. Auch Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen sind aufgrund dessen nicht sinnvoll interpretierbar.

Für die Teilpopulation der Männer liegt daher keine ausreichende Datengrundlage vor, um Aussagen zum Zusatznutzen gesondert für dieses Patientenkollektiv vorzunehmen. Ein Zusatznutzen für die Teilpopulation der **Männer** ist daher formal **nicht belegt**.

Alle im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.04.2021 (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-116: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,46 [0,69; 3,13], 0,3217 ² 17/553 (3,1) vs. 11/535 (2,1)	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben	HR: 0,52 [0,36; 0,74], 0,0003 ² 45/553 (8,1) vs. 81/535 (15,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben	HR: 0,54 [0,36; 0,80], 0,0020 ² 38/553 (6,9) vs. 66/535 (12,3) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,05 [-0,18;0,07], 0,4082 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,40;-0,14], <0,0001 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0004 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B		
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0005 ³	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,18 [-0,30;-0,05], 0,0064 ³	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,23 [-0,36;-0,11], 0,0003 ³	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,12 [-0,25;0,00], 0,0525 ³	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,08 [-0,20;0,05], 0,2283 ³	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,18 [-0,31;-0,06], 0,0046 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³	
TOI	Hedges'g: -0,25 [-0,37;-0,12], 0,0001 ³	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,56 [1,07; 2,29], 0,0217 ⁴ 63/553 (11,4) vs. 39/535 (7,3)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 3,23 [2,56; 4,08], <0,0001 ⁴ 244/553 (44,1) vs. 73/535 (13,6)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 11,13 [4,87; 25,41], <0,0001 ⁴ 69/553 (12,5) vs. 6/535 (1,1)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 8,71 [4,72; 16,05], <0,0001 ⁴ 99/553 (17,9) vs. 11/535 (2,1)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,30 [1,15; 1,48], <0,0001 ⁴ 299/553 (54,1) vs. 222/535 (41,5)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,03 [0,97; 4,27], 0,0617 ⁴ 21/553 (3,8) vs. 10/535 (1,9)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 1,74 [0,81; 3,74], 0,1546 ⁴ 18/553 (3,3) vs. 10/535 (1,9)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 13,86 [9,82; 19,55], <0,0001 ⁴ 444/553 (80,3) vs. 31/535 (5,8)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 14,51 [3,49; 60,42], 0,0002 ⁴ 30/553 (5,4) vs. 2/535 (0,4)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 13,54 [1,79; 102,64], 0,0117 ⁴ 14/553 (2,5) vs. 1/535 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 4,84 [0,23; 100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,67 [1,24; 75,32], 0,0302 ⁴ 10/553 (1,8) vs. 1/535 (0,2)	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET¹ vs. ET¹	Ausmaß des Zusatznutzens
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	RR: 4,84 [0,57; 41,27], 0,1495 ⁴ 5/553 (0,9) vs. 1/535 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,87 [0,43; 34,51], 0,2255 ⁴ 4/553 (0,7) vs. 1/535 (0,2)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,61 [0,71; 3,65], 0,2522 ⁴ 15/553 (2,7) vs. 9/535 (1,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 4,84 [0,23; 100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 4,84 [0,23; 100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
<p>Datenschnitt: 01.04.2021</p> <p>ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)</p> <p>1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen</p> <p>2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test</p> <p>3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben:</p> <p>4: p-Wert basierend auf Z-Test</p> <p>5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht;</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Tabelle 4-117: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,94 [0,65; 1,36], 0,7381 ² 54/1.284 (4,2) vs. 58/1.264 (4,6)	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Invasives krankheitsfreies Überleben	HR: 0,74[0,58; 0,93], 0,0102 ² 122/1.284 (9,5) vs. 165/1.264 (13,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben	HR: 0,71 [0,55; 0,92], 0,0094 ² 100/1.284 (7,8) vs. 140/1.264 (11,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,23;-0,06], 0,0008 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,18], <0,0001 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,15 [-0,23;-0,07], 0,0004 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,10], <0,0001 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B		
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,25;-0,08], 0,0001 ³	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,11 [-0,19;-0,02], 0,0109 ³	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,19], <0,0001 ³	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,01 [-0,07;0,10], 0,7673 ³	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,11;0,06], 0,5444 ³	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25;-0,09], <0,0001 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,24;-0,08], 0,0002 ³	
TOI	Hedges'g: -0,23 [-0,31;-0,15], <0,0001 ³	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,60 [1,30; 1,98], <0,0001 ⁴ 200/1.283 (15,6) vs. 123/1.265 (9,7)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 2,99 [2,61; 3,41], <0,0001 ⁴ 645/1.283 (50,3) vs. 213/1.265 (16,8)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 19,86 [11,68; 33,78], <0,0001 ⁴ 282/1.283 (22,0) vs. 14/1.265 (1,1)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 36,20 [17,15; 76,39], <0,0001 ⁴ 257/1.283 (20,0) vs. 7/1.265 (0,6)	
Schwerwiegendes UESI: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 4,93 [0,24;102,58], 0,3030 ⁴ 2/1.283 (0,2) vs. 0/1.265 (0,0)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,28 [1,17; 1,41], <0,0001 ⁴ 600/1.283 (46,8) vs. 462/1.265 (36,5)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 1,89 [1,27; 2,81], 0,0016 ⁴ 69/1.283 (5,4) vs. 36/1.265 (2,8)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,99], 0,0007 ⁴ 69/1.283 (5,4) vs. 34/1.265 (2,7)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,49 [7,93; 11,37], <0,0001 ⁴ 1059/1.283 (82,5) vs. 110/1.265 (8,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 61,62 [15,28; 248,59], <0,0001 ⁴ 125/1.283 (9,7) vs. 2/1.265 (0,2)	

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET¹ vs. ET¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,68 [1,34; 384,42], 0,0307 ⁴ 11/1.283 (0,9) vs. 0/1.265 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	RR: 4,03 [2,10; 7,76], <0,0001 ⁴ 45/1.283 (3,5) vs. 11/1.265 (0,9)	
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 3,94 [0,44; 35,24], 0,2194 ⁴ 4/1.283 (0,3) vs. 1/1.265 (0,1)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 3,62 [1,74; 7,52], 0,0006 ⁴ 33/1.283 (2,6) vs. 9/1.265 (0,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1.283 (1,1) vs. 4/1.265 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1.283 (1,1) vs. 4/1.265 (0,3)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0340 ⁴ 31/1.283 (2,4) vs. 16/1.265 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : ILD/Pneumonitis	RR: 5,92 [0,71; 49,07], 0,0996 ⁴ 6/1.283 (0,5) vs. 1/1.265 (0,1)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 6,90 [0,85; 56,02], 0,0706 ⁴ 7/1.283 (0,5) vs. 1/1.265 (0,1)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,94 [1,12; 13,94], 0,0332 ⁴ 12/1.283 (0,9) vs. 3/1.265 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,63 [0,70; 9,89], 0,1526 ⁴ 8/1.283 (0,6) vs. 3/1.265 (0,2)	
<p>Datenschnitt: 01.04.2021</p> <p>ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)</p> <p>1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen</p> <p>2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test</p> <p>3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben.</p> <p>4: p-Wert basierend auf Z-Test</p> <p>5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht;</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index;</p>		

Endpunkt in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Mortalität

Gesamtüberleben

Die adjuvante Therapie von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko hat eine kurative Intention. Mit Hilfe der derzeitigen Behandlungsoptionen wird für betroffene Patienten bereits eine vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate erreicht, sodass in dieser Therapiesituation Aussagen zum Gesamtüberleben erst nach langen Beobachtungszeiten möglich sind. Zur Bewertung des Erfolges einer Therapie mit kurativer Intention im Kontext der Verringerung der Sterblichkeit ist daher das Vermeiden bzw. das Hinauszögern des Auftretens von Rezidiven der maßgebliche Parameter.

Die Daten zum Gesamtüberleben der Studie MONARCH-E sind aufgrund der zum Datenschnitt vom 01.04.2021 erwartungsgemäß geringen Zahl an Ereignissen für alle Teilpopulation als unreif zu bewerten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts konnte für keine der Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen in der kurativen Therapiesituation, wurden zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts der Studie MONARCH-E für keine der Teilpopulationen statistisch signifikante Effekte beobachtet. Ein Zusatznutzen in der **Nutzendimension Mortalität** für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist der Erfolg eines kurativen Behandlungsansatzes und damit die langfristige Krankheitsfreiheit. Das Auftreten von Rezidiven, wie sie über den Endpunkt IDFS erhoben werden (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom ausgenommen Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache), bedeutet für die Patienten ein Versagen des kurativen

Therapieansatzes und geht in vielen Fällen einher mit dem Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und somit in eine nicht mehr heilbare Situation.

Auch abseits des erhöhten Sterberisikos ist die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel. Während Patienten im Frühstadium noch eine vergleichsweise gute Lebensqualität aufweisen, ist die Belastung für die betroffenen Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs beträchtlich [13]. Dies begründet sich einerseits in den auf das Rezidiv unmittelbar folgenden weiteren belastenden therapeutischen Interventionen (z. B. erneute Operation, ggf. Strahlentherapie oder eine weitere systemische Therapie) sowie in der durch das Fortschreiten der Erkrankung zunehmend belastenden Symptomatik.

Entsprechend wird der bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte und patientenrelevante Endpunkt IDFS als schwer / schwerwiegend eingestuft.

Der Endpunkt IDFS war der primäre Endpunkt der Studie MONARCH-E und wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die IDFS-Rezidivrate binäre Analysen durchgeführt.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt IDFS ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit $HR = 0,52$ ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie im Vergleich zur ZVT war demnach um 48% reduziert, also nahezu halbiert. In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei Therapie mit einer endokrinen Therapie alleine ($HR = 0,74$ ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,93]; 0,0102)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 26%. In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse.

Fazit für den Endpunkt Invasives krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt IDFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung. Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Fernmetastasenfreies Überleben

Das Auftreten eines Rezidivs in Form von Fernmetastasen ist für den Patienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis. Während bei frühzeitiger Entdeckung lokale bzw. lokoregionale Rezidive in 50-70% der Fälle noch mit kurativer Intension behandelt werden können [25], stellen Fernmetastasen in der Regel den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar und ziehen weitere belastende therapeutische Maßnahmen nach sich.

Fernmetastasen können – in Abhängigkeit ihrer Lokalisation – zu äußerst belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, darunter z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei ZNS-Metastasen oder Dyspnoe bei Lungenmetastasen. Neben den krankheitsassoziierten Symptomen ergibt sich für die Patienten zudem eine weitere Belastung in Form therapiebedingter unerwünschter Ereignisse, insbesondere unter Behandlung mit einer Chemotherapie. In diesem Stadium der Erkrankung handelt es sich dabei in der Regel um palliative Therapien mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern, jedoch ohne Aussicht auf Heilung [25, 34]. Entsprechend wird der Endpunkt DRFS als schwer / schwerwiegend eingestuft.

Der Endpunkt DRFS war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E und wurde als Ereigniszeitanalyse sowie als binäre Analyse ausgewertet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,80], 0,0020). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie um 46% reduziert. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs signifikant geringer als bei Therapie mit einer endokrinen Therapie alleine (HR = 0,71 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,92]; 0,0094)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 29%. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse.

Fazit für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben

Für den Endpunkt DRFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung. Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Aufgrund der überwiegend zu Beginn einer Therapie mit Abemaciclib bzw. einer endokrinen Therapie auftretenden Nebenwirkungen, die einen entsprechenden Einfluss auf die Symptomatik bzw. den Gesundheitszustand nehmen können, wurde für alle in dieser Nutzendimension betrachteten Endpunkte als Analyseverfahren die Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analysen herangezogen. Hierdurch wird gewährleistet, dass systematische Veränderungen über die lange und zwischen den Behandlungsarmen kaum variierende Behandlungs- und Beobachtungszeit berücksichtigt werden.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS berichtet direkt den von den Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustand und weist daher hohe Patientenrelevanz auf. In der Gesamtschau mit patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, der Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bildet dieser zudem auch die Belastung der Patienten durch die Therapie ab. Der EQ-5D wurde in der Studie MONARCH-E als sekundärer Endpunkt erhoben.

Aus den Daten der Studie MONARCH-E ergaben sich dabei für prämenopausale Patientinnen keine signifikanten Unterschiede.

Für postmenopausale Patientinnen zeigt der Verlauf des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie (Δ [LSMD] = -1,49 ([95%-KI], p-Wert: [-2,35; -0,62], 0,0008)). Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,14 [-0,23; -0,06]).

Nach einem anfänglichen Absinken des Wertes der VAS zu Beginn der Therapie unter Abemaciclib bei postmenopausalen Patientinnen zeichnet sich dabei im weiteren Verlauf der Studie die Erholung des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS ab.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich demnach klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue

Das Auftreten einer Fatigue kann sowohl die Folge der Krebserkrankung selbst sein als auch eine Nebenwirkung der Therapie. Tritt eine Fatigue auf, stellt dies – in Abhängigkeit des Ausmaßes – eine starke Belastung für die Patienten dar und geht mit starken Einschränkungen im Alltag einher [45, 46].

Der Verlauf der Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale- sowie postmenopausale Patientinnen, welche sich zum Teil auch in den einzelnen Items des Fragebogens widerspiegeln. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -1,65 ([95%-KI], p-Wert: [-2,44; -0,87], <0,0001)). Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,27 [-0,40; -0,14]). Auch ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -1,68 ([95%-KI], p-Wert: [-2,20; -1,15], <0,0001)), liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,27 [-0,35; -0,18]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Zudem zeichnet sich dabei unter der Therapie mit Abemaciclib für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen nach einem anfänglichen Absinken des Wertes zum FACIT-Fatigue im weiteren Verlauf der Studie ein Trend zur Verbesserung der Fatigue-bedingten Symptomatik ab.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich demnach klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACT-ES

Mithilfe des FACT-ES-Fragebogens werden spezifische Symptome einer endokrinen Therapie erfasst. Der Fragebogen wurde für die gemeinsame Anwendung mit FACT-B konzipiert [55]. Für den Fragebogen FACT-ES werden eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungsensitivität sowie gute psychometrische Eigenschaften zur Bewertung der Symptomatik bei Brustkrebspatienten beschrieben.

Der Verlauf der Symptomatik anhand des FACT-ES zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -1,52 ([95%-KI], p-Wert: [-2,40; -0,63], 0,0008)). Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,22 [-0,34; -0,09]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -0,92 ([95%-KI], p-Wert: [-1,43; -0,41], 0,0004)), liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,15 [-0,23; -0,07]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Der Fragebogen ESS 18 ist Teil des FACT-ES-Fragebogens, jedoch ohne die letzte Frage. Der Verlauf der Symptomatik anhand der ESS 18 zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie

mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -1,51 ([95%-KI], p-Wert: [-2,35; -0,67], 0,0004)). Der Effekt in dieser Größenordnung ist dabei jedoch nicht klinisch bedeutsam (Hedges' g, [95%-KI]: -0,23 [-0,35; -0,10]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib (Δ [LSMD] = -1,02 ([95%-KI], p-Wert: [-1,49; -0,55], <0,0001)), liegt ebenso unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,18 [-0,26; -0,10]) und ist somit auch nicht klinisch bedeutsam.

Insgesamt zeigen sich demnach anhand des FACT-ES und der ESS 18 bezüglich der typischen im Rahmen einer endokrinen Therapie auftretenden Symptomatik für keine der Teilpopulationen klinisch bedeutsame Vor- oder Nachteile durch eine Kombination von Abemaciclib mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer endokrinen Therapie alleine.

Fazit zur Nutzendimension Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich in den Endpunkten EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue oder FACT-ES (inkl. ESS 18) klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand** anhand der Endpunkte EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und FACT-ES für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Grundsätzlich ist – bis zum Auftreten eines Rezidivs – in der adjuvanten Therapiesituation nicht von einer maßgeblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch die Brustkrebserkrankung selbst auszugehen. Der durch die Endpunkte zur Nutzendimension patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand ermittelte Gesundheitszustand spiegelt demnach auch die Belastung durch die Therapieregime wider.

Die Therapie mit Abemaciclib wird üblicherweise über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Primäres Therapieziel dieses zeitlich begrenzten Einsatzes ist dabei die Reduktion der Rezidivrate und damit eine höhere Chance auf langfristige Heilung. Vor diesem Hintergrund ist es durchaus bemerkenswert, dass die oben gezeigten Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate erreicht werden können, ohne dabei klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand der Patienten zu haben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Der FACT-B ist ein häufig benutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten [14]. Die in der Studie MONARCH-E verwendete Version 4 des FACT-B-Fragebogens wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs als validiert angesehen. Dies entspricht sowohl der Einschätzung des IQWiG in früheren

Nutzenbewertungsverfahren [61-63] als auch der des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptiert hat [23, 64, 65].

Der FACT-B-Fragebogen berichtet direkt die von den Patienten wahrgenommene Symptomatik und weist daher hohe Patientenrelevanz auf. In der Gesamtschau mit patientenberichteten Endpunkten zum Gesundheitszustand, der Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bildet dieser zudem auch die Belastung der Patienten durch die Therapie ab. Der FACT-B wurde in der Studie MONARCH-E als sekundärer Endpunkt erhoben.

Der Verlauf der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. Dies spiegelt sich so auch weitgehend in den Subscores wider. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib ($\Delta = -2,70$ ([95%-KI], p-Wert: [-4,20; -1,19], 0,0005)). Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher als klinisch nicht bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,23 [-0,35; -0,10]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib ($\Delta = -1,98$ ([95%-KI], p-Wert: [-2,98; -0,97], 0,0001)), liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,16 [-0,25; -0,08]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich im Endpunkt FACT-B klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** für eine Therapie mit Abemaciclib ist daher für **alle Teilpopulationen nicht belegt**.

Wie oben erwähnt, ist das Ausbleiben klinisch bedeutsamer Effekte auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Therapiesituation nicht grundsätzlich als negativ zu bewerten. Den Patienten steht mit Abemaciclib demnach eine Therapieoption zur Verfügung, die eine deutliche Reduktion der Rezidive erreicht, ohne sich dabei in relevantem Ausmaß auf die vom Patienten wahrgenommene Gesundheitsbezogene Lebensqualität auszuwirken. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass dies trotz des erwartbaren Umstandes der Fall ist, dass – wie nachfolgend dargestellt – unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie insgesamt häufiger auftraten als unter endokriner Therapie alleine.

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der

letzten Dosis auftraten sowie unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. Die unerwünschten Ereignisse wurden als Responderanalysen zu einem festen Zeitpunkt ausgewertet.

Als Effektschätzer wird in Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117 das RR dargestellt. Die Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 enthalten zudem noch Auswertungen auf Basis von OR und ARR.

Im Folgenden wird eine Auswahl statistisch signifikanter unerwünschter Ereignisse dargestellt.

In den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich für prämenopausale Patientinnen (RR = 1,56 ([95%-KI], p-Wert: [1,07; 2,29], 0,0217); RR = 3,23 ([95%-KI], p-Wert: [2,56; 4,08], <0,0001); bzw. RR = 11,13 ([95%-KI], p-Wert: [4,87; 25,41], <0,0001)) als auch für postmenopausale Patientinnen (RR = 1,60 ([95%-KI], p-Wert: [1,30; 1,98], <0,0001), RR = 2,99 ([95%-KI], p-Wert: [2,61; 3,41], <0,0001), bzw. RR = 19,86 ([95%-KI], p-Wert: [11,68; 33,78], <0,0001) Unterschiede zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Diese wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse sowie der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT weiter untersucht.

Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, die auch bereits in die zuvor genannten Hauptkategorien unerwünschter Ereignisse eingegangen sind und dort entsprechend bewertet wurden, ergaben sich Effekte aus den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen, Neutropenien, Infektionen, hepatische Ereignisse, venöse Thromboembolien, ILD bzw. Pneumonitis sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Die in diesen Bereichen aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sind in den entsprechenden Abschnitten der aktuellen Fachinformation bereits beschrieben [1].

Für den PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl ergaben sich statistisch signifikante Effekte sowohl für prämenopausale als auch für postmenopausale Patientinnen. So traten z. B. schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Therapie mit Abemaciclib signifikant häufiger bei prämenopausalen (RR = 8,71 ([95%-KI], p-Wert: [4,72; 16,05], <0,0001) und postmenopausalen (RR = 36,20 ([95%-KI], p-Wert: [17,15; 76,39], <0,0001)) Patientinnen auf. Für den PT ergab sich für keine der Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Unter dem PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl werden Ereignisse zusammengefasst, die auf Veränderungen von Laborparametern beruhen und für die Patienten zunächst nicht unmittelbar spürbar sind. Diese werden in der Regel erst dann unmittelbar patientenrelevant, wenn sich daraus schwere Formen, wie die unter einer Chemotherapie häufig beobachteten febrilen Neutropenien entwickeln oder diese ärztlich behandelt werden müssen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass das die unter dem PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl zusammengefassten Ereignisse von transienter Natur sind und durch

Maßnahmen wie einer Dosisreduktion einfach zu therapieren. Febrile Neutropenien traten unter Therapie mit Abemaciclib bei nur etwa 0,3% der Patienten in der gesamten Studienpopulation auf [30].

Seitens der Fachinformation von Abemaciclib wird zum Überwachen von hämatologischen Toxizitäten zudem in den ersten Therapiemonaten eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte in Form eines großen Blutbildes empfohlen. Entsprechende Auffälligkeiten sollten in der klinischen Praxis demnach frühzeitig erkannt und eine entsprechende Dosisreduktion eingeleitet werden.

Für prämenopausale Patientinnen zeigten sich in der SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib, das Risiko war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht (RR = 1,30 ([95%-KI], p-Wert: [1,15; 1,48], <0,0001)). Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich in der SOC Infektionen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib. So war das Risiko für Infektionen mit jeglichem Schweregrad unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht (RR = 1,28 ([95%-KI], p-Wert: [1,17; 1,41], <0,0001)), insbesondere aber auch das Risiko für eine schwere oder schwerwiegende Infektion (RR = 1,89 ([95%-KI], p-Wert: [1,27; 2,81], 0,0016) bzw. RR = 2,00 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 2,99], 0,0007)).

Ereignisse zum PT Diarrhoe traten unter Therapie mit Abemaciclib häufiger auf als bei Therapie mit der ZVT. So war unter Therapie mit Abemaciclib sowohl das Risiko für eine Diarrhoe jeglichen Schweregrads (prämenopausale Patientinnen: RR = 13,86 ([95%-KI], p-Wert: [9,82; 19,55], <0,0001); postmenopausale Patientinnen: RR = 9,49 ([95%-KI], p-Wert: [7,93; 11,37], <0,0001)) als auch das Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen zum PT Diarrhoe signifikant höher (RR = 14,51 ([95%-KI], p-Wert: [3,49; 60,42], 0,0002) bzw. RR = 61,62 ([95%-KI], p-Wert: [15,28; 248,59], <0,0001)). Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich zudem ein signifikant erhöhtes Risiko in Form eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zum PT Diarrhoe (RR = 22,68 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 384,42], <0,0307).

Das Auftreten von Diarrhoen ist eine der am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse in der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Ereignisse des PT Diarrhoe treten dabei in der Regel innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn auf [1, 70, 99, 100]. Die mediane Dauer solcher Ereignisse ist dabei mit sieben Tagen für Ereignisse mit Grad 2 bzw. fünf Tage für Ereignisse mit Grad 3 verhältnismäßig kurz [1]. Zudem nimmt die Häufigkeit der Ereignisse im Therapieverlauf deutlich ab und eine Dosisreduktion ist für die Mehrheit der betroffenen Patienten nicht notwendig. Insgesamt sind die therapieassoziierten Diarrhoen durch die in der Fachinformation dargelegten Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoen zudem gut behandelbar.

Hepatische Ereignisse im Rahmen schwerer unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse traten unter Therapie mit Abemaciclib sowohl für prämenopausale (RR = 13,54 ([95%-KI], p-Wert: [1,79; 102,64], 0,0117)) als auch für postmenopausale (RR = 4,03

([95%-KI], p-Wert: [2,10; 7,76], <0,0001)) Patientinnen häufiger auf. Für hepatische Ereignisse ergab sich für keine der Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Unter den hepatischen Ereignissen im Rahmen unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse werden Ereignisse zusammengefasst, die in der großen Mehrheit asymptomatisch verlaufen und durch Maßnahmen wie eine Dosisanpassung bzw. ein Absetzen vollständig reversibel sind. Seitens der Fachinformation von Abemaciclib wird zum Überwachen der Leberfunktion zudem in den ersten Therapiemonaten eine engmaschige Kontrolle der ALT und AST empfohlen. Entsprechende Auffälligkeiten sollten in der klinischen Praxis demnach frühzeitig erkannt und eine entsprechende Dosisanpassung eingeleitet werden.

Venöse Thromboembolien im Rahmen unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse traten unter Therapie mit Abemaciclib häufiger auf als bei Therapie mit der ZVT. Für venöse Thromboembolien jeglichen Schweregrads ergab sich für prämenopausale Patientinnen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib (RR = 9,67 ([95%-KI], p-Wert: [1,24; 75,32], 0,0302)). Diese basieren jedoch zu einem großen Teil auf nicht schweren unerwünschten Ereignissen. Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für postmenopausale Patientinnen traten venöse Thromboembolien im Rahmen unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse unter Therapie mit Abemaciclib sowohl in Form venöser Thromboembolien jeglichen Schweregrads (RR = 3,62 ([95%-KI], p-Wert: [1,74; 7,52], 0,0006)) als auch in Form schwerer bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse häufiger auf (in beiden Fällen: RR = 3,45 ([95%-KI], p-Wert: [1,14; 10,46], 0,0285)).

Venöse Thromboembolien sind grundsätzlich gut behandelbar. Betroffene Patienten sollten jedoch auf Anzeichen von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien überwacht werden.

Für ILD/Pneumonitis jeglichen Schweregrads ergab sich für postmenopausale Patientinnen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib (RR = 1,91 ([95%-KI], p-Wert: [1,05; 3,47], 0,0340)). Diese Ereignisse basieren jedoch zum allergrößten Teil auf nicht schweren unerwünschten Ereignissen (siehe Tabelle 4-59). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergab sich für postmenopausale Patientinnen unter Therapie mit Abemaciclib ein signifikant erhöhtes Risiko in Form schwerer unerwünschter Ereignisse (RR = 3,94 ([95%-KI], p-Wert: [1,12; 13,94], 0,0332)).

Das Auftreten eines erhöhten Kreatininspiegels unter Therapie mit Abemaciclib tritt in der Regel zu Beginn der Therapie auf und stabilisiert sich dann im Laufe der weiteren Behandlung.

Entsprechend erhöhte Werte sind vollständig reversibel und gehen nach Beendigung der Therapie mit Abemaciclib nicht mit Veränderungen weiterer Nierenfunktionsmarker einher.

Fazit zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie über alle Teilpopulationen häufiger auf als unter endokriner Therapie alleine. Vor dem Hintergrund, dass Patienten im Verumarm mit Abemaciclib zusätzlich zur endokrinen Therapie eine hoch wirksame, weitere zielgerichtete Therapie erhalten haben, ist dies ein grundsätzlich erwartbarer Umstand. Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse sollte daher immer auch in der Gesamtschau mit den Wirksamkeitsparametern – insbesondere der Vermeidung von Rezidiven in einer kurativen Situation – erfolgen.

Bei allen im Rahmen der Studie MONARCH-E aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um Verträglichkeitssignale, die bereits aus früheren Studien zu Abemaciclib bekannt sind. Entsprechende Hinweise und Empfehlungen zur Behandlung dieser unerwünschten Ereignisse sind der Fachinformation zu Abemaciclib zu entnehmen, die große Mehrheit der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse ist gut und schnell behandelbar.

Bei vielen der oben genannten unerwünschten Ereignisse handelt es sich um Laborparameter, die isoliert auftretend nicht direkt von den Patienten wahrgenommen werden und demnach keine direkte Belastung in Form patientenrelevanter Symptomatik für die Patienten darstellen. Dennoch gehen einige der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse mit direkt spürbaren Symptomen einher. Diese treten in der Regel eher früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und/oder sind gut therapierbar (wie z. B. bei Auftreten von Diarrhoe). In diesem Zusammenhang ist zudem zu berücksichtigen, dass sich die beobachteten Nachteile im Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib nicht in klinisch bedeutsamen Ausmaß auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand bzw. auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für die Gruppe der **prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** von Abemaciclib plus endokrine Therapie gegenüber der ZVT.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist das Vermeiden von Rezidiven und damit ein Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes. Dabei zeigt sich für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das Auftreten spezifisch von Fernmetastasen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für eine Therapie mit Abemaciclib. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für

prämenopausale Patientinnen um nahezu die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um nahezu ein Viertel.

Für die Nutzendimensionen Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich im Rahmen der Studie MONARCH-E keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Therapie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie gegenüber der ZVT.

Den Vorteilen in der Reduktion der Rezidivrate steht ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse entgegen. Zum einen treten diese vermehrt früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und / oder sind gut therapierbar. Zum anderen wird die Therapie mit Abemaciclib im vorliegenden AWG üblicherweise nur über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt, sodass eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden und reversiblen unerwünschten Ereignisse angesichts der deutlich höheren Chancen auf langfristige Krankheitsfreiheit durch Therapie mit Abemaciclib der patientenrelevante Nutzen bei weitem überwiegt. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die im Rahmen der Studie MONARCH-E aufgetretenen unerwünschten Ereignisse insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate mit den Nachteilen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, die jedoch keinen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, für **prämenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** sowie für **postmenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Therapie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie gegenüber der ZVT.

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 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) 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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-220. Abemaciclib zur adjuvanten Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 7. Oktober 2020.
3. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. Dezember 2020.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Januar 2021.
5. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. Mai 2021.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. April 2021.
7. 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 14 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist. 2021. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3 in Kraft getreten am 9. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
9. Robert Koch-Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom). ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1_cid363. [Zugriff am: 16.03.2022]

10. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018; 13. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 04.02.2022]
11. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliusen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
12. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(6):304-20.
13. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*. 2013;19(3):285-92.
14. 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.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/205/95/Rev.4 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-4_en.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
16. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. (20.02.2021). Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>. [Zugriff am: 20.01.2022]
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1, Stand: 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021]
19. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
20. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):-17-.
21. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.03.2022]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]
 24. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
 25. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]
 26. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
 27. Northouse LL, Mood D, Kershaw T, Schafenacker A, Mellon S, Walker J, et al. Quality of life of women with recurrent breast cancer and their family members. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):4050-64.
 28. Siddiqi A, Given CW, Given B, Sikorskii A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(1):84-96.
 29. Thornton AA, Madlensky L, Flatt SW, Kaplan RM, Pierce JP. The impact of a second breast cancer diagnosis on health related quality of life. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(1):25-33.
 30. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: monarchE: 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. 28. Juni. 2021.
 31. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127-32.
 32. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, Pinder SE, Fentiman IS, Gillett C, et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. *Br J Cancer*. 2016;114(1):88-95.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) - Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05_Wortprotokoll_Pertuzumab_nAWG_D-363.pdf. [Zugriff am: 22.01.2022]
 34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 16.03.2022]
35. Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):409-19.
 36. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.
 37. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Ann Oncol*. 2015;26(5):873-9.
 38. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
 39. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*. 1993;2(3):169-80.
 40. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*. 2004;13(2):311-20.
 41. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):e294-e304.
 42. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:293-303.
 43. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1193-203.
 44. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):577-89.
 45. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) - Krebsinformationsdienst. *Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen*. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 28.01.2022]
 46. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *Patienteninformation: Brustkrebs II - Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung*. 2011. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045-OL-p3_S3_Brustkrebs_2011-08-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
 47. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.
 48. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-38.

49. Cerulli C, Minganti C, De Santis C, Tranchita E, Quaranta F, Parisi A. Therapeutic horseback riding in breast cancer survivors: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2014;20(8):623-9.
50. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):505-12.
51. Headley JA, Ownby KK, John LD. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(5):977-83.
52. Penttinen HM, Saarto T, Kellokumpu-Lehtinen P, Blomqvist C, Huovinen R, Kautiainen H, et al. Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. *Psychooncology.* 2011;20(11):1211-20.
53. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res.* 2012;32(9):3875-84.
54. Deutsche Krebsgesellschaft. Antihormonelle Therapie bei Brustkrebs. Stand der Information: 23.02. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/hormontherapie.html>. [Zugriff am: 21.02.2022]
55. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;55(2):189-99.
56. Giusti R, Scarpi E, Cannita K, Silva RR, Filetti M, Mazzotta M, et al. Clinical and psychometric validation of the BreSAS questionnaire module for symptom assessment among breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1051-8.
57. Niu HY, Niu CY, Wang JH, Zhang Y, He P. Health-related quality of life in women with breast cancer: a literature-based review of psychometric properties of breast cancer-specific measures. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3533-6.
58. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019 [Zugriffsdatum: 03.03.2020Online]; Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 18.02.2022]
60. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):974-86.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 214. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 491 (A16-74). 2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975->

- 1746/2017-03-01 Nutzenbewertung-IQWiG Palbociclib-D-264.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neratinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 886 (A19-98). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3446/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Neratinib_S-506.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.03.2022]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
66. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016. Verfügbar unter: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>. [Zugriff am: 01.02.2022]
67. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
68. Eli Lilly and Company. Clinical Trial Protocol I3Y-MC-JPCF(e): 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. 2019.
69. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1571-81.
70. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.
71. Royce M, Osgood C, Mulkey F, Bloomquist E, Pierce WF, Roy A, et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;0(0):JCO.21.02742.
72. ClinicalTrials.gov. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (I3Y-MC-JPCF) (NCT03155997). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>. [Zugriff am: 28.02.2022]
73. ClinicalTrials.gov. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (I3Y-MC-JPCF)

- (NCT03155997) - study results. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>. [Zugriff am: 28.02.2022]
74. EU Clinical Trials Register. 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 (I3Y-MC-JPCF) (2016-004362-26). 2017. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26. [Zugriff am: 28.02.2022]
75. EU Clinical Trials Register. 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 (I3Y-MC-JPCF) (2016-004362-26) - study results. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26. [Zugriff am: 28.02.2022]
76. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer (I3Y-MC-JPCF) (CTRI/2017/10/010017). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017>. [Zugriff am: 28.02.2022]
77. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 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 (I3Y-MC-JPCF) (EUCTR2016-004362-26-DE). 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-DE>. [Zugriff am: 28.02.2022]
78. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. A Study to Compare Treatment After Surgery of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Standard Endocrine Therapy Versus Endocrine Therapy Alone in Participants With Breast Cancer (monarchE) (I3Y-MC-JPCF) (JPRN-JapicCTI-173668). 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173668>. [Zugriff am: 28.02.2022]
79. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (I3Y-MC-JPCF) (NCT03155997). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155997>. [Zugriff am: 28.02.2022]
80. Jackisch C, Untch M, Dall P, Jaeger A, Lamparter C, Lichtenegger W, et al. Die Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland 2016. Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma. 2016. Verfügbar unter: <http://docplayer.org/60308838-Die-therapie-des-fruehen-mammakarzinoms-in-deutschland-2016-eine-qualitaetssicherungsinitiative-der-ago-kommission-mamma.html>. [Zugriff am: 04.05.2021]
81. Adelphi. HR+/HER2- Early Breast Cancer DSP report v7.0. Februar 2021.
82. Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. Indian J Palliat Care. 2012;18(2):109-16.

83. Campbell A, Heydarian R, Ochoa C, Dwivedi AK, Nahleh ZA. Single arm phase II study of oral vitamin B12 for the treatment of musculoskeletal symptoms associated with aromatase inhibitors in women with early stage breast cancer. *Breast J.* 2018;24(3):260-8.
84. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1335-42.
85. Lustberg MB, Orchard TS, Reinbolt R, Andridge R, Pan X, Belury M, et al. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):709-18.
86. Ohashi Y, Shiba E, Yamashita H, Kurebayashi J, Noguchi S, Iwase H, et al. Comparison of quality of life between 2-year and 3-or-more-year administration of leuporelin acetate every-3-months depot in combination with tamoxifen as adjuvant endocrine treatment in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(3):933-45.
87. Ohsumi S, Shimosuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H, et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):143-52.
88. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, Voskuil DW, van Leeuwen FE, de Haes JC, et al. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):267-76.
89. Yagata H, Ohtsu H, Komoike Y, Saji S, Takei H, Nakamura T, et al. Joint symptoms and health-related quality of life in postmenopausal women with breast cancer who completed 5 years of anastrozole. *Support Care Cancer.* 2016;24(2):683-9.
90. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan I3Y-MC-JPCF: 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 2020.
91. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
92. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:42.
93. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast.* 2012;21(3):384-8.
94. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):815-22.

95. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
96. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019.
97. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 — Dec 20,. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 16.03.2022]
98. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong JH, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):69-77.
99. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918793326.
100. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
101. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.
102. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2022
Zeitsegment	1947 to 2022 February 25
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp metastatic breast cancer/ or exp breast carcinoma/ or exp breast tumor/ or exp breast cancer/ or exp breast adenocarcinoma/	611.407
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	828.359
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	727.663
4	1 or 2 or 3	840.314
5	exp abemaciclib/ or (abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	1.845
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	0
7	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn.	1.639
8	5 or 6 or 7	1.845
9	4 and 8	1.352
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.050.790
11	9 and 10	344

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2022
Zeitsegment	1946 to February 25, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	321.119
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	535.889
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	416.669
4	1 or 2 or 3	539.720
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	509
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	1
7	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).rn.	0
8	5 or 6 or 7	509
9	4 and 8	379
10	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1.048.709
11	9 and 10	82

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2022
Zeitsegment	January 2022
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	14.162
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	45.676
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	15.399
4	1 or 2 or 3	45.705
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	230
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	7
7	5 or 6	230
8	4 and 7	199

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	28.02.2022
Suchstrategie	Breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma [Condition or disease] AND Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio [Intervention/treatment]
Treffer	72

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2022
Suchstrategie	(breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio)
Treffer	24

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	28.02.2022
Suchstrategie	Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio
Treffer	285 Treffer für 184 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1)	Anonym. 2021. Abemaciclib Improves Disease-Free Survival in High-Risk HR+/HER2- Early Breast Cancer. <i>Oncologist.</i> , Vol.26 Suppl 2, pp.S5-S6	A7 Anderer Publikationstyp
2)	Cunningham N.C.; Turner N.C. 2021. Understanding divergent trial results of adjuvant CDK4/6 inhibitors for early stage breast cancer. <i>Cancer Cell.</i> , 39(3) (pp 307-309)	A7 Anderer Publikationstyp
3)	Printz C. 2021. Drug shows significant early promise in early, high-risk, HR-positive, HER2-negative breast cancer: Interim data indicate that adding abemaciclib to hormonal therapy reduces recurrence risk. <i>Cancer.</i> , 127(2):169-170	A7 Anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
clinicaltrials.gov	72	71 (Position 1-71)	1
EU-CTR	24	23 (Position 72-94)	1
ICTRP	184	180 (Position 95-274)	4
Summe	$\Sigma=280$	$\Sigma=274$	$\Sigma=6$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	Andere Patientenpopulation
(2)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655225	Keine RCT
(3)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133	Andere Patientenpopulation
(4)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102490	Andere Patientenpopulation
(5)	NCT02107703	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703	Andere Patientenpopulation
(6)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621	Andere Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308020	Andere Patientenpopulation
(8)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441946	Andere Patientenpopulation
(9)	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675231	Andere Patientenpopulation
(10)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747004	Andere Patientenpopulation
(11)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566	Andere Patientenpopulation
(12)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Andere Patientenpopulation
(13)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784795	Andere Patientenpopulation
(14)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791334	Andere Patientenpopulation
(15)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792725	Andere Patientenpopulation
(16)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831530	Andere Patientenpopulation
(17)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099174	Andere Patientenpopulation
(18)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130439	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(19)	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328	Andere Patientenpopulation
(20)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563	Andere Patientenpopulation
(21)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284957	Andere Patientenpopulation
(22)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	Andere Patientenpopulation
(23)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616587	Andere Patientenpopulation
(24)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703466	Andere Patientenpopulation
(25)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763604	Andere Patientenpopulation
(26)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846583	Andere Patientenpopulation
(27)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Andere Patientenpopulation
(28)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939897	Andere Patientenpopulation
(29)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979508	Andere Patientenpopulation
(30)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988114	Andere Patientenpopulation
(31)	NCT04030728	Implementing Patients´ Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030728	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04031885	Andere Patientenpopulation
(33)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088032	Keine RCT
(34)	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158362	Andere Patientenpopulation
(35)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188548	Andere Intervention
(36)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227327	Andere Patientenpopulation
(37)	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256941	Andere Patientenpopulation
(38)	NCT04293393	Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04293393	Andere Patientenpopulation
(39)	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305236	Andere Patientenpopulation
(40)	NCT04305834	Abemaciclib and Endocrine Therapy in Older Patients With Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305834	Andere Patientenpopulation
(41)	NCT04316169	Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316169	Keine RCT
(42)	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351230	Andere Patientenpopulation
(43)	NCT04352777	Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352777	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT04432454	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432454	Andere Patientenpopulation
(45)	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04481113	Andere Patientenpopulation
(46)	NCT04514159	A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514159	Keine RCT
(47)	NCT04523857	ABemaciclIB or Abemaciclib and HydroxYchloroquine to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523857	Andere Vergleichstherapie
(48)	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04565054	Keine Ergebnisse verfügbar
(49)	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584853	Keine Ergebnisse verfügbar
(50)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724	Andere Patientenpopulation
(51)	NCT04603183	ABemaciclib, ET ± paclItaxel in aGgressive HR+/HER2- MBC triaL. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603183	Andere Patientenpopulation
(52)	NCT04614194	Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614194	Andere Patientenpopulation
(53)	NCT04660435	To Identify Primary Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660435	Andere Patientenpopulation
(54)	NCT04681768	Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681768	Andere Patientenpopulation
(55)	NCT04707196	A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707196	Andere Patientenpopulation
(56)	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752332	Andere Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(57)	NCT04791384	Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791384	Andere Patientenpopulation
(58)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759	Andere Patientenpopulation
(59)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852081	Andere Patientenpopulation
(60)	NCT04920708	Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920708	Andere Patientenpopulation
(61)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923542	Andere Patientenpopulation
(62)	NCT04925856	Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925856	Andere Patientenpopulation
(63)	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964934	Andere Patientenpopulation
(64)	NCT04975308	A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Participants With ER+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04975308	Andere Patientenpopulation
(65)	NCT04985058	Real-world Data in Patients With Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985058	Keine RCT
(66)	NCT05065411	Efficacy & Safety Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib in Treatment of ER+HER2- Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065411	Andere Patientenpopulation
(67)	NCT05095207	Abemaciclib in Combination With Bicalutamide for Androgen Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05095207	Andere Patientenpopulation
(68)	NCT05141240	A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141240	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(69)	NCT05153135	Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153135	Andere Patientenpopulation
(70)	NCT05169567	Abemaciclib (LY2835219) Plus Fulvestrant Compared to Placebo Plus Fulvestrant in Previously Treated Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169567	Andere Patientenpopulation
(71)	NCT05189717	A Trial of HRS-8080 Tablets in Metastatic or Local Advanced Breast Cancer of Adults. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189717	Andere Patientenpopulation
EU-CTR			
(72)	2013-004728-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13	Andere Patientenpopulation
(73)	2013-005548-27	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005548-27	Andere Patientenpopulation
(74)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18	Andere Patientenpopulation
(75)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28	Andere Patientenpopulation
(76)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005486-75	Andere Patientenpopulation
(77)	2015-003400-24	monarchHER: 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. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003400-24	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(78)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Andere Patientenpopulation
(79)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000288-18	Andere Patientenpopulation
(80)	2017-000690-36	A Phase ½ Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000690-36	Andere Patientenpopulation
(81)	2017-002334-23	Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23	Andere Patientenpopulation
(82)	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Br.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001853-28	Andere Patientenpopulation
(83)	2019-000260-14	Open-label, randomized, multicenter, phase III study, comparing standard chemotherapy to standard combination of endocrine therapy with Abemaciclib as initial Metastatic treatment among patients wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000260-14	Andere Patientenpopulation
(84)	2019-000510-11	A Phase 2, open label, multicenter, single arm trial evaluating the activity and safety of Abemaciclib + Aromatase Inhibitors (AIs) after 1st-line treatment with High-Dose Fulvestrant in Hormone-Re.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000510-11	Andere Patientenpopulation
(85)	2019-001334-34	Randomized, Non-comparative Neoadjuvant Phase II Study in Patients with ER+/HER2- Breast Cancer >= 2 cm with Safety Run-in, Assessing Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001334-34	Andere Patientenpopulation
(86)	2019-001488-60	A randomized, controlled, open-label, phase-III trial on Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus stand.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001488-60	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	2019-002123-15	Phase II, randomized, open-label, international, multicenter study to compare efficacy of standard chemotherapy vs. letrozole plus abemaciclib as neoadjuvant therapy in HR-positive/HER2-negative hi... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002123-15	Andere Patientenpopulation
(88)	2019-003581-41	EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003581-41	Andere Intervention
(89)	2019-003897-24	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003897-24	Keine Ergebnisse verfügbar
(90)	2020-001648-24	randomized, 2-arm, open-label, phase II study of abemaciclib combined with endocrine therapy (letrozole or fulvestrant) with or without a short course of induction chemotherapy with paclitaxel as f... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001648-24	Andere Patientenpopulation
(91)	2020-004035-24	eMonarchER: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk, Node-Positive, HR+, HER2+ Early Brea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004035-24	Andere Patientenpopulation
(92)	2021-000079-35	EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Neg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000079-35	Andere Patientenpopulation
(93)	2021-000546-17	SERENA-6: A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17	Andere Patientenpopulation
(94)	2021-002301-10	postMONARCH: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Fulvestrant to Placebo plus Fulvestrant in Participants with HR+, HER2-, Advan.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002301-10	Andere Patientenpopulation
ICTRP			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(95)	CTRI/2017/01/007695	Clinical Study of Abemaciclib in Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007695	Andere Patientengruppe
(96)	CTRI/2020/12/030021	Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030021	Andere Patientengruppe
(97)	DRKS00010829	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Anastrozole to Those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy With Abemaciclib in Combination With Anastrozole in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010829	Andere Patientengruppe
(98)	DRKS00011457	monarchHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011457	Andere Patientengruppe
(99)	EUCTR2014-005042-21-BE	A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-BE	Andere Patientengruppe
(100)	EUCTR2014-005042-21-ES	A medical research evaluating the safety and efficacy of two new medicines (Necitumumab and Abemaciclib), administered in combination in patients affected by a defined type of advanced lung cancer (Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005042-21-ES	Andere Patientengruppe
(101)	EUCTR2015-003400-24-BE	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-BE	Andere Patientengruppe
(102)	EUCTR2015-003400-24-ES	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-ES	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(103)	EUCTR2015-003400-24-GB	A Study of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant in Participants with HR+, HER2+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003400-24-GB	Andere Patientengruppe
(104)	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	Keine RCT
(105)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Andere Patientengruppe
(106)	EUCTR2016-000288-18-AT	A Study of Abemaciclib Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000288-18-AT	Andere Patientengruppe
(107)	EUCTR2016-002218-36-GB	A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-GB	Andere Patientengruppe
(108)	EUCTR2016-002218-36-HU	A Study in a Type of Pancreatic Cancer that has Spread Beyond the Pancreas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002218-36-HU	Andere Patientengruppe
(109)	EUCTR2016-004537-25-FR	ABORL - A Phase II trial aiming to evaluate the clinical interest of ABEMACICLIB in patients with locally advanced/metastatic head and neck cancer harboring an homozygous deletion of CDKN2A, and/or an amplification of CCND1 and/or of CDK6 refractory to standards treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004537-25-FR	Andere Patientengruppe
(110)	EUCTR2017-000123-28-BE	Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-BE	Andere Patientengruppe
(111)	EUCTR2017-000123-28-FR	Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000123-28-FR	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	EUCTR2017-003353-41-GB	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) - Including the following treatment arms: MiST 1 rucaparib, MiST 2 abemaciclib, MiST 3 pembrolizumab in combination with bemcentinib, MiST 4 atezolizumab in combination with bevacizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003353-41-GB	Andere Patientenpopulation
(113)	EUCTR2018-001853-28-ES	A Study Investigating the Impact of Food on Tolerability of Abemaciclib for Patients with Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001853-28-ES	Andere Patientenpopulation
(114)	EUCTR2019-000510-11-IT	Clinical study to evaluate the activity and safety of Aromatase inhibitors administered together with Abemaciclib in patients with advanced breast cancer after treatment with high-dose Fulvestrant. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000510-11-IT	Andere Patientenpopulation
(115)	EUCTR2019-001334-34-ES	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-ES	Andere Patientenpopulation
(116)	EUCTR2019-001334-34-FR	A Study of Neoadjuvant Nivolumab + Abemaciclib or Palbociclib + Anastrozole in Post-Menopausal Women and Men With Primary Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001334-34-FR	Andere Patientenpopulation
(117)	EUCTR2019-001488-60-DE	Adjuvant Therapy comparing standard endocrine therapy combined with abemaciclib versus standard adjuvant therapy in (clinical or genomic) high risk, hormone receptor positive and HER2 receptor negative, early breast cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001488-60-DE	Keine Ergebnisse verfügbar
(118)	EUCTR2019-003897-24-GB	POETIC-A: PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003897-24-GB	Keine Ergebnisse verfügbar
(119)	EUCTR2021-000546-17-HU	A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000546-17-HU	Andere Patientenpopulation
(120)	ISRCTN17281696	Impact of abemaciclib on patients' roles and responsibilities. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17281696	Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(121)	JPRN-JapicCTI-132382	A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132382	Andere Patientengruppe
(122)	JPRN-JapicCTI-142614	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142614	Andere Patientengruppe
(123)	JPRN-JapicCTI-142683	JUNIPER : A randomized Phase 3 study of abemaciclib plus best supportive care versus erlotinib plus best supportive care in patients with Stage IV NSCLC with a detectable KRAS mutation who have progressed after platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142683	Andere Patientengruppe
(124)	JPRN-JapicCTI-142749	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142749	Andere Patientengruppe
(125)	JPRN-JapicCTI-173611	Phase I study of xentuzumab and abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173611	Andere Patientengruppe
(126)	JPRN-JapicCTI-194782	Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer(WJOG11418B Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194782	Andere Patientengruppe
(127)	JPRN-jRCT2041210026	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210026	Andere Patientengruppe
(128)	JPRN-jRCTs031190154	Phase II study of Trimebutine maleate and probiotics for Abemaciclib-induced diarrhea in patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190154	Andere Vergleichstherapie
(129)	JPRN-jRCTs031210129	abemaciclib rechallenge upon progression to abemaciclib combination therapies for ER-positive metastatic breast cancer patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210129	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	JPRN-UMIN000036970	Biomarker analysis: Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer (NEWFLAME) WJOG11418B-TR. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036970	Keine RCT
(131)	JPRN-UMIN000037395	Prospective Cohort Study of Endocrine Therapy with Abemaciclib for Chemotherapy-Treated Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037395	Andere Patientengruppe
(132)	JPRN-UMIN000038806	Observational Study of Drug-Induced Lung Injury Caused by Abemaciclib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038806	Keine RCT
(133)	JPRN-UMIN000040357	Nested Case Control Study of Abemaciclib-induced Interstitial Lung Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040357	Andere Patientengruppe
(134)	JPRN-UMIN000043149	The Real-World Data of Treatment with Abemaciclib for HR-positive HER2-negative Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043149	Andere Patientengruppe
(135)	KCT0003443	Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003443	Andere Patientengruppe
(136)	KCT0004338	Phase II Study of Abemaciclib plus Trastuzumab biosimilar(Herzuma®) ± Fulvestrant in Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer in Brain who Progressed after HER2 directed Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004338	Andere Patientengruppe
(137)	KCT0005293	A phase IB/II study of abemaciclib with paclitaxel for CDK4/6 pathway activated tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005293	Andere Intervention
(138)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	Andere Patientengruppe
(139)	NCT01394016	A Phase 1 Study of LY2835219 In Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394016	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655225	Keine RCT
(141)	NCT01739309	Study of LY2835219 for Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739309	Andere Patientengruppe
(142)	NCT01913314	A Study of Carbon-14-Labeled LY2835219 ([¹⁴ C]-LY2835219) in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913314	Andere Patientengruppe
(143)	NCT02014129	A Study of LY2835219 in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014129	Andere Patientengruppe
(144)	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057133	Andere Patientengruppe
(145)	NCT02059148	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059148	Andere Patientengruppe
(146)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	Andere Patientengruppe
(147)	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102490	Andere Patientengruppe
(148)	NCT02107703	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107703	Andere Patientengruppe
(149)	NCT02117648	A Study of LY2835219 in Participants With Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117648	Andere Patientengruppe
(150)	NCT02152631	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152631	Andere Patientengruppe

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02246621	Andere Patientenpopulation
(152)	NCT02256267	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256267	Andere Patientenpopulation
(153)	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308020	Andere Patientenpopulation
(154)	NCT02327143	A Study of LY2835219 in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327143	Andere Patientenpopulation
(155)	NCT02387814	A Study of Abemaciclib in Participants With Varying Degrees of Liver Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387814	Andere Patientenpopulation
(156)	NCT02411591	A Study of Necitumumab and Abemaciclib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411591	Andere Patientenpopulation
(157)	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441946	Andere Patientenpopulation
(158)	NCT02450539	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450539	Andere Patientenpopulation
(159)	NCT02482935	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Healthy Participants With and Without Food. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482935	Andere Patientenpopulation
(160)	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523014	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(161)	NCT02644460	Abemaciclib in Children With DIPG or Recurrent/Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644460	Keine RCT
(162)	NCT02672423	A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672423	Andere Patientengruppe
(163)	NCT02677844	A Study of Abemaciclib in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677844	Andere Patientengruppe
(164)	NCT02688088	A Study of Abemaciclib in Participants With Cancer That is Advanced or Has Spread to Another Part(s) of the Body. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02688088	Andere Patientengruppe
(165)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	Keine RCT
(166)	NCT02745769	A Study in Advanced Cancers Using Ramucirumab (LY3009806) and Other Targeted Agents. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745769	Andere Patientengruppe
(167)	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747004	Andere Patientengruppe
(168)	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763566	Andere Patientengruppe
(169)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Andere Patientengruppe
(170)	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784795	Andere Patientengruppe
(171)	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791334	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	NCT02792725	Expanded Access Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792725	Andere Patientengruppe
(173)	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831530	Andere Patientengruppe
(174)	NCT02846987	Study of Abemaciclib in Dedifferentiated Liposarcoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846987	Andere Patientengruppe
(175)	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857270	Andere Patientengruppe
(176)	NCT02884089	A Study of the Effect of Abemaciclib on Metformin and Iohexol in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884089	Andere Patientengruppe
(177)	NCT02919696	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Native Chinese Participants With Advanced and/or Metastatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919696	Andere Patientengruppe
(178)	NCT02981342	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Previously Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981342	Andere Patientengruppe
(179)	NCT02981940	A Study of Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981940	Andere Patientengruppe
(180)	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099174	Andere Patientengruppe
(181)	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130439	Andere Patientengruppe

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(182)	NCT03220646	Abemaciclib (LY2835219) in Patients With Recurrent Primary Brain Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220646	Andere Patientengruppe
(183)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	Andere Patientengruppe
(184)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of Amcenestrant (SAR439859) Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284957	Andere Patientengruppe
(185)	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational Biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292250	Andere Patientengruppe
(186)	NCT03310879	Study of the CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib in Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Genes Encoding D-type Cyclins or Amplification of CDK4 or CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310879	Andere Patientengruppe
(187)	NCT03339843	Multiorgan Metabolic Imaging Response Assessment of Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339843	Andere Patientengruppe
(188)	NCT03356223	Evaluation of ABEMACICLIB Monotherapy in Patients With Locally Advanced/Metastatic Head and Neck Cancer After Failure of Platinum and Cetuximab or Anti-EGFR-based Therapy and Harboring an Homozygous Deletion of CDKN2A, and/or an Amplification of CCND1 and/or of CDK6. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356223	Andere Patientengruppe
(189)	NCT03356587	A Biomarker-driven, Open Label, Single Arm, Multicentre Phase II Study of Abemaciclib in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Failed to Platinum-based Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03356587	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425838	Andere Patientengruppe
(191)	NCT03531645	Fulvestrant Plus Abemaciclib in Women With Advanced Low Grade Serous Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531645	Andere Patientengruppe
(192)	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616587	Andere Patientengruppe
(193)	NCT03643510	Evaluating Cancer Response to Treatment With Abemaciclib and Fulvestrant in Women With Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643510	Andere Patientengruppe
(194)	NCT03655444	Abemaciclib + Nivolumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma That Progressed or Recurred Within Six Months After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655444	Andere Patientengruppe
(195)	NCT03675893	Abemaciclib With Letrozole in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675893	Andere Patientengruppe
(196)	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703466	Andere Patientengruppe
(197)	NCT03732703	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	Andere Patientengruppe
(198)	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib (LY2835219) for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763604	Andere Patientengruppe
(199)	NCT03781960	Abemaciclib and Nivolumab for Subjects With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781960	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(200)	NCT03837821	(CLONEVO): Cell cycLe inhibitiON to Target the EVolution of UrOthelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837821	Andere Patientengruppe
(201)	NCT03846583	Tucatinib + Abemaciclib + Herceptin for HER2+ MBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846583	Andere Patientengruppe
(202)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Andere Patientengruppe
(203)	NCT03891784	Abemaciclib in Treating Patients With Advanced, Refractory, and Unresectable Digestive System Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891784	Andere Patientengruppe
(204)	NCT03905889	A Study of Abemaciclib in Combination With Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905889	Andere Patientengruppe
(205)	NCT03938337	Abemaciclib and Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03938337	Andere Patientengruppe
(206)	NCT03939897	Testing the Addition of Copanlisib to Usual Treatment (Fulvestrant and Abemaciclib) in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939897	Andere Patientengruppe
(207)	NCT03969706	Abemaciclib in Patients With Oligodendroglioma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969706	Andere Patientengruppe
(208)	NCT03979508	Abemaciclib in Treating Patients With Surgically Resectable, Chemotherapy Resistant, Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979508	Andere Patientengruppe
(209)	NCT03988114	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988114	Andere Patientengruppe
(210)	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994796	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(211)	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448	Andere Patientengruppe
(212)	NCT04003896	A Study to Evaluate Abemaciclib in Advanced Biliary Tract Carcinoma Who Failed Prior First Line Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003896	Andere Patientengruppe
(213)	NCT04010357	Targeted Therapy With CDK4/6 Inhibitors in Chemo-Refractory, Rb Wild-Type Extensive SCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010357	Andere Patientengruppe
(214)	NCT04030728	Implementing Patients' Competence in Oral Breast Cancer Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04030728	Andere Patientengruppe
(215)	NCT04031885	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04031885	Andere Patientengruppe
(216)	NCT04040205	Abemaciclib for Bone and Soft Tissue Sarcoma With Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Pathway Alteration. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040205	Andere Patientengruppe
(217)	NCT04049227	Abemaciclib and Letrozole in Treating Patients With Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049227	Andere Patientengruppe
(218)	NCT04071262	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Japanese Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071262	Andere Patientengruppe
(219)	NCT04074785	Pilot Study of Abemaciclib With Bevacizumab in Recurrent Glioblastoma Patients With Loss of CDKN2A/B or Gain or Amplification of CDK4/6. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074785	Andere Patientengruppe
(220)	NCT04088032	Neoadjuvant Study of Abemaciclib, Durvalumab, and an Aromatase Inhibitor Early Stage Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088032	Keine RCT

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	NCT04118036	Abemaciclib + Pembrolizumab In Glioblastoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118036	Andere Patientenpopulation
(222)	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158362	Andere Patientenpopulation
(223)	NCT04165031	A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165031	Andere Patientenpopulation
(224)	NCT04169074	Modulation of the Tumor Microenvironment by Abemaciclib in Operable HPV-Negative Head and Neck Cancer (HNC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169074	Andere Patientenpopulation
(225)	NCT04188548	A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188548	Andere Intervention
(226)	NCT04220892	Pilot Study of Pembrolizumab Combined With Pemetrexed or Abemaciclib for High Grade Glioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220892	Andere Patientenpopulation
(227)	NCT04227327	Study Evaluating Abemaciclib + Aromatase Inhibitors in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Patients (HERMIONE-7). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04227327	Andere Patientenpopulation
(228)	NCT04238819	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Temozolomide and Irinotecan and Abemaciclib in Combination With Temozolomide in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238819	Keine RCT
(229)	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256941	Andere Patientenpopulation
(230)	NCT04272645	Abemaciclib With or Without Atezolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272645	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(231)	NCT04293393	Neoadjuvant Study Chemotherapy vs Letrozole + Abemaciclib in HR+/HER2- High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04293393	Andere Patientengruppe
(232)	NCT04298983	Abemaciclib in Combination With Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298983	Andere Patientengruppe
(233)	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305236	Andere Patientengruppe
(234)	NCT04305834	Abemaciclib Monotherapy in Treating Older Patients With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305834	Andere Patientengruppe
(235)	NCT04316169	Hydroxychloroquine, Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+)/Her 2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316169	Keine RCT
(236)	NCT04351230	T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351230	Andere Patientengruppe
(237)	NCT04352777	Impact of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352777	Andere Patientengruppe
(238)	NCT04391595	LY3214996 Plus Abemaciclib in Recurrent Glioblastoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391595	Andere Patientengruppe
(239)	NCT04393285	Abemaciclib and Letrozole to Treat Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393285	Andere Patientengruppe
(240)	NCT04408924	Abemaciclib (LY2835219) in Men With Heavily Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408924	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(241)	NCT04432454	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib in Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432454	Andere Patientengruppe
(242)	NCT04469764	Abemaciclib for the Treatment of Recurrent Ovarian or Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469764	Andere Patientengruppe
(243)	NCT04481113	Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04481113	Andere Patientengruppe
(244)	NCT04514159	A Study of ZN-c5 and Abemaciclib in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514159	Keine RCT
(245)	NCT04523857	ABemacicliB, HydroxYchloroquine, or the Combination to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523857	Andere Vergleichstherapie
(246)	NCT04534283	A Basket Trial of an ERK1/2 Inhibitor (LY3214996) in Combination With Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534283	Andere Patientengruppe
(247)	NCT04545710	Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710	Andere Patientengruppe
(248)	NCT04552769	Abemaciclib in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552769	Andere Patientengruppe
(249)	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04565054	Anderer Publikationstyp
(250)	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04584853	Anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(251)	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585724	Andere Patientenpopulation
(252)	NCT04594005	CDK4/6 Tumor, Abemaciclib, Paclitaxel. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04594005	Keine RCT
(253)	NCT04603183	Abemaciclib, ET ± paclitaxel in aggressive HR+/HER2- MBC trials. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603183	Andere Patientenpopulation
(254)	NCT04614194	Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614194	Andere Patientenpopulation
(255)	NCT04616183	LY3214996 and Cetuximab Alone or in Combination With Abemaciclib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04616183	Andere Patientenpopulation
(256)	NCT04627064	ABEMA Alone or in COMBO With MK-6482. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04627064	Andere Patientenpopulation
(257)	NCT04633239	Testing the Addition of Abemaciclib to Olaparib for Women With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633239	Andere Patientenpopulation
(258)	NCT04681768	Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symptomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04681768	Andere Patientenpopulation
(259)	NCT04707196	A Study of Abemaciclib in Indian Women With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707196	Andere Patientenpopulation
(260)	NCT04750928	Cyclin-Dependent Kinase (CDK)4/6 Inhibitor Abemaciclib for Neurofibromatosis Type I (NF1) Related Atypical Neurofibromas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750928	Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(261)	NCT04751929	Abemaciclib With or Without Atezolizumab for mCRPC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04751929	Andere Patientengruppe
(262)	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04752332	Andere Patientengruppe
(263)	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2-Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791384	Andere Patientengruppe
(264)	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801966	Andere Patientengruppe
(265)	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802759	Andere Patientengruppe
(266)	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04852081	Andere Patientengruppe
(267)	NCT04921904	Abemaciclib Plus Ramucirumab for Esophageal/Gastroesophageal Junction Ca. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04921904	Andere Patientengruppe
(268)	NCT04923542	Stereotactic Radiation & Abemaciclib in the Management of HR+/HER2- Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923542	Andere Patientengruppe
(269)	NCT04941274	Abemaciclib in Patients With HIV-associated and HIV-negative Kaposi Sarcoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941274	Andere Patientengruppe
(270)	NCT04956640	Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956640	Andere Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(271)	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964934	Andere Patientenpopulation
(272)	NCT04967521	SARC041: Study of Abemaciclib Versus Placebo in Patients With Advanced Dedifferentiated Liposarcoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967521	Andere Patientenpopulation
(273)	NCT04985058	Real-world Data in Patients With Advanced Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04985058	Andere Patientenpopulation
(274)	NTR6494	Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6494	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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 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 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONARCH-E

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die klinische Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer endokrinen Therapie alleine bei Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Statistische Hypothese für den primären Endpunkt:</p> <p>Der primäre Endpunkt IDFS wird analysiert um die Nullhypothese gegen die Alternativhypothese zu testen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied im IDFS zwischen den beiden Behandlungsarmen. <p>Alternativhypothese: Das IDFS der Patienten im Abemaciclib-Arm ist länger als im endokrinen Standardtherapie-Arm.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie MONARCH-E ist eine randomisierte, offene, zweiarmlige, multizentrische Phase-III-Studie</p> <p>Patienten wurden in eine der 2 Kohorten eingeschlossen:</p> <p>Kohorte 1: Patienten, die die Einschlusskriterien aufgrund der Schwere der Beteiligung der axillären Lymphknoten, Tumorgröße und Grades unabhängig von Ki-67-Status erfüllten, und</p> <p>Kohorte 2: Patienten mit mindestens einem positiven Lymphknoten, die die Einschlusskriterien nur aufgrund des Ki-67-Status erfüllten.</p> <p>Ca. 4.580 Patienten wurden (innerhalb einer Kohorte) im Verhältnis 1:1 randomisiert, und erhielten entweder bis zu 2 Jahren Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanter endokriner Standardtherapie oder nur eine adjuvante endokrine Standardtherapie.</p> <p>Die Behandlung mit Abemaciclib erfolgte für eine Dauer bis zu 2 Jahre oder bis die Kriterien zum Absetzen der Therapie erreicht wurden. Die endokrine Therapie erfolgte wie verschrieben während des Studienbehandlungszeitraums (Jahre 1 - 2). Im Jahr 3 und danach sollte die adjuvante endokrine Standardtherapie für eine Dauer von mindestens 5 Jahren fortgesetzt werden, wenn diese als medizinisch notwendig erachtet wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Das Studienprotokoll (Version 1) vom 10.03.2017 wurde während der Studienlaufzeit fünfmal geändert. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	5 Studienprotokolländerungen wurden JPCF(a) bis JPCF(e) benannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für einen Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre (je nach lokalen Vorschriften kann die Grenze auch bei einem höheren Alter liegen) 2. Diagnose eines Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, resezierten, frühen, invasiven Brustkrebs ohne Evidenz von Fernmetastasen. <ul style="list-style-type: none"> • Um als Hormonrezeptor-positive Erkrankung eingestuft zu werden, muss der Tumor einen Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor-positiven Status, bewertet anhand von Immunhistochemie gemäß der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)-Richtlinien für das Testen von Hormonrezeptoren, aufweisen. • Um als HER2-negative Erkrankung eingestuft zu werden, muss der Tumor einen HER2-negativen Status gemäß der Richtlinien der ASCO/GAP für HER2-Testung aufweisen. <p>Patienten mit bilateralem Brustkrebs (Diagnose von invasiven Tumoren in beiden Brüsten gleichzeitig oder binnen 6 Monaten nacheinander) erfüllten die Kriterien, sofern alle Läsionen Hormonrezeptor-positiv/HER2-negativ waren und eine adäquate Resektion an beiden Brüsten durchgeführt wurde. Der Lilly Clinical Research Physician und Clinical Research Scientist (CRP/CRS) musste konsultiert werden in allen Fällen von bilateralem Brustkrebs.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Adäquate Exzision: Die operative Entfernung sämtlicher klinisch evidenter Erkrankung aus der Brust sollte wie folgt erfolgen: Der Patient muss sich einer definitiven Resektion der primären Brusttumore unterzogen haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mit Ausnahme der unten beschriebenen Situationen mussten die Schnittränder des entnommenen Gewebes gemäß lokalem Pathologen histologisch frei von invasivem Tumor sein und/oder duktalem Karzinom <i>in situ</i> (DCIS) sein. Wenn die pathologische Untersuchung noch Tumorgewebe in den Resektionsrändern zeigte, konnten weitere operative Eingriffe durchgeführt werden, um tumorfreie Ränder zu schaffen. War der Tumor auch nach Re-Exzision(en) noch vorhanden, musste eine totale Mastektomie erfolgen, um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein. Patienten mit lobulärem Karzinom <i>in situ</i> (LCIS) am Tumorrand waren ohne weitere Resektion geeignet. • Nach einer Mastektomie oder einer großen lokalen Exzision (wobei der tiefe Rand an der Fascia pectoralis anlag) mussten die Schnittränder frei von makroskopisch sichtbaren Tumorresten sein. Patienten mit nur mikroskopisch sichtbaren Tumorresten waren geeignet, wenn vor Studieneintritt eine Radiotherapie der Brustwand durchgeführt wurde. Patienten mit positiven anterioren Operationsrändern konnten zugelassen werden, wenn keine offenkundige Erkrankung zurückblieb (Radiotherapie entsprechend lokalen Richtlinien). • Wenn eine chirurgische Exzision der supraklavikulären oder der internen Lymphknoten der Brust nicht durchführbar war, sollten die restlichen Lymphknoten entsprechend lokaler Leitlinien bestrahlt werden. • Falls zutreffend, sollte eine Strahlentherapie (z. B. bei post-Mastektomie oder post-Lumpektomie) entsprechend der Standardrichtlinien durchgeführt werden. <p>4. Verfügbarkeit einer Tumorgewebeprobe der Brust (bevorzugt) oder eines Lymphknotens zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>explorativen Biomarkeranalyse vor der Randomisierung. Anmerkung dazu: die Zentren sollten die Verfügbarkeit einer Tumorgewebeprobe zur explorativen Analyse durch das pathologische Labor vor der Randomisierung bestätigen lassen.</p> <p>5. Die Patienten mussten nodal-positiv sein (mikroskopische und makroskopische Tumorbeteiligung war erlaubt; ipsilaterale interne brust- und supraklavikuläre Lymphknoten waren erlaubt; diese werden jedoch nicht zur Berechnung der Anzahl der positiven Lymphknoten herangezogen) und eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>A. Pathologische Tumorbeteiligung in ≥ 4 ipsilateralen axillären Lymphknoten. oder</p> <p>B. Pathologische Tumorbeteiligung in 1 bis 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten (für Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, ist auch eine zytologische Tumorbeteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erlaubt) und Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 3-Tumor, definiert als ein kombinierter Score von mindestens 8 Punkten auf der modifizierten Bloom-Richardson Skala (Elston and Ellis 1991) [101], auch als Nottingham Skala bezeichnet, oder äquivalent nach Rücksprache mit Lilly den CRP/CRS • pathologische ursprüngliche invasive Tumorgröße ≥ 5 cm (für Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, ist eine primäre Tumorgröße von ≥ 5 cm erhoben anhand bildgebender Verfahren erlaubt). Bemerkung: wenn die Größe des Tumors relevant für das Erfüllen der Einschlusskriterien ist, können Patienten mit multifokalen/ multizentrischen Tumoren basierend auf der Summe der Durchmesser der einzelnen Läsionen nach Rücksprache mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Lilly CRP/CRS eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ki-67-Index von $\geq 20\%$ (für Kohorte 2) des unbehandelten Brustgewebes bestimmt anhand des Prüfverfahrens im JPCF Zentrallabor. <p>6. Die Randomisierung der Patienten muss innerhalb von 16 Monaten nach dem Zeitpunkt der maßgeblichen Brustkrebsoperation erfolgen.</p> <p>7. Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Studientritts eine adjuvante endokrine Standardtherapie erhält oder diese beginnt, kann er ausgehend von der letzten nicht-endokrinen Therapie (Operation, Chemotherapie, oder Radiation) bis zur Randomisierung bis zu 12 Wochen lang eine endokrine Therapie erhalten. Die Verwendung von Gonadotropin-Releasing-Hormon Analoga für die Ovarialsuppression wird nicht als endokrine Therapie im Sinne dieses Kriteriums betrachtet. Bemerkung: Eine adjuvante Therapie mit Fulvestrant ist nicht erlaubt.</p> <p>8. Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten oder erhalten werden, müssen diese vor Randomisierung beendet haben und sich von akuten Effekten ([CTCAE]-Grad ≤ 1) der Chemotherapie noch vor Randomisierung erholt haben (ausgenommen persistierende Alopezie oder periphere Neuropathie Grad 2). Patienten, die keine Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie sind oder die Chemotherapie ablehnen, sind erlaubt. Die Patienten können auch eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Eine Auswaschphase von mindestens 21 Tagen zwischen der letzten Dosis im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie und der Randomisierung ist erforderlich (vorausgesetzt der Patient hat keine Radiotherapie erhalten).</p> <p>9. Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten haben oder erhalten werden, müssen diese vor der Randomisierung abgeschlossen haben und die Patienten müssen sich von den akuten Effekten der Radiotherapie ([CTCAE]-Grad ≤ 1) erholt haben. Eine Auswaschphase von mindestens 14 Tagen zwischen dem Ende der Radiotherapie und der Randomisierung ist erforderlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Die Patienten müssen sich basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes von den chirurgischen Begleiterscheinungen, die nach einer definitiven Brustoperation folgen, erholt haben (z. B. adäquate Wundheilungskomplikationen oder Seromkomplikationen).</p> <p>11. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest zu Baseline vorweisen (binnen 14 Tagen vor der Randomisierung) und einwilligen, effektive Verhütungsmaßnahmen vorzunehmen, um eine Schwangerschaft während des Studienverlaufs und bis 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu verhindern. Männer müssen einwilligen, eine akzeptable Methode der Geburtenkontrolle zu benutzen und ihr Sperma während der Studie und bis 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht zu spenden.</p> <p>12. Der Patient hat einen Performance-Status ≤ 1 auf der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group [102].</p> <p>13. Adäquate Organfunktion zum Zeitpunkt des Screenings. Dazu mussten folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1.500/mm^3$). b) Anzahl der Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100.000/mm^3$). c) Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dL; die Patienten konnten eine Transfusion mit roten Blutkörperchen erhalten, um diesen Wert zu erreichen. d) Gesamtbilirubin im Serum (TBILI, Total Bilirubin) $\leq 1,5 \times ULN$ (upper limit of normal). (bei bekanntem Morbus Meulengracht, war das Gesamtbilirubin $\leq 2,0 \times ULN$ und direktes Bilirubin innerhalb des Normbereichs erlaubt). e) AST und ALT $\leq 3 \times ULN$ <p>14. Fähigkeit Oralmedikation einzunehmen.</p> <p>15. Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten. Der Patient ist willens und fähig, während der Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen und ist gewillt an den Studienmaßnahmen während des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungszeitraums sowie des follow-ups teilzunehmen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit einem der folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metastasierte Erkrankung (inklusive kontralateralen axilläre Lymphknoten) oder Lymphknoten-negativer Brustkrebs. Patienten mit entzündlichem Brustkrebs sind ausgeschlossen. Ein entzündliches Karzinom sollte nicht vorliegen bei Patienten mit nicht berücksichtigtem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die sich spät im Laufe der Erkrankung beim Arzt vorstellen. Der Prüfarzt sollte Rücksprache mit den Lilly CRP/CRS bezüglich Patienten mit vernachlässigter entzündlicher Erkrankung halten. 2. Patienten mit früheren Brustkrebs-Erkrankungen mit Ausnahme von ipsilateralem duktalem Karzinom <i>in situ</i> (DCIS), behandelt ausschließlich mit lokoregionaler Therapie mehr als 5 Jahre vor Studienbeginn. Patienten mit Vorgeschichte eines kontralateralen Karzinoms <i>in situ</i> (DCIS), behandelt mit lokoregionaler Therapie jedweden Zeitpunkts, können aufgenommen werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von anderen Nicht-Brustkrebs-Malignomen (mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs oder <i>in-situ</i> Zervixkarzinom), mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei sein (in kompletter Remission ohne Therapie). Für die Patienten mit einer Vorgeschichte anderer Krebsarten als Brustkrebs binnen 5 Jahre vom Randomisierungszeitpunkt, dessen Rezidivwahrscheinlichkeit nach Einschätzung des Prüfarztes als sehr gering bewertet wird (z. B. operativ behandelte papilläre Schilddrüsenkrebs), soll die Studienteilnahme mit den Lilly CRP/CRS besprochen werden. 3. Schwangere und stillende Frauen. 4. Patienten, die zuvor schon eine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben. 5. Patienten, die zeitgleich eine exogene reproduktive Hormontherapie erhalten (z. B. orales Kontrazeptivum, Hormonersatztherapie, oder Megestrolacetat). Die Dauer einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geeigneten Auswaschphase zwischen der letzten Gabe der exogenen Hormontherapie und der Randomisierung liegt im Ermessen des Prüfarztes (z. B. die fünffache Halbwertszeit). Bemerkung: topische vaginale Östrogentherapie ist erlaubt, wenn alle anderen nicht-hormonellen Optionen ausgeschöpft sind.</p> <p>6. Der Patient hatte zuvor eine endokrine Therapie zur Brustkrebsprävention (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) oder Raloxifen erhalten.</p> <p>7. Schwerwiegende bereits bestehende Erkrankung(en) die, nach Einschätzung des Prüfarztes, eine Teilnahme an der Studie ausschließen (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung [z. B. geschätzte Kreatinine-Clearance <30 ml/min], interstitielle Lungenerkrankung, schwere Dyspnoe im Ruhezustand oder die einer Sauerstofftherapie bedarf, größerer chirurgischer Eingriff (Magen oder Dünndarm betreffend), klinisch signifikante Magen-Darm-Erkrankungen mit Diarrhoe als Hauptsymptom (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)).</p> <p>8. Patienten mit einer Vorgeschichte einer der folgenden Vorerkrankungen: Synkopen kardiovaskulärer Ätiologie, ventrikuläre Arrhythmien pathologischen Ursprungs (umfassend, aber nicht beschränkt auf, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern), oder plötzlicher Herzstillstand. Ausnahme: Patienten mit kontrolliertem Vorhofflimmern > 30 Tage vor Randomisierung. Patienten mit einer Vorgeschichte venöser Thromboembolien (VTE), z. B. tiefe Venenthrombosen (Deep Vein Thrombosis, DVT) von Bein oder Arm und/oder Lungenembolie (pulmonary embolism, PE) sind ausgeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Venenkatheterokklusion durch einen Thrombus, welche den Katheter nicht umschloss, wobei die Engstelle durch geeignete Maßnahmen (z. B. Kochsalzlösung oder Thrombolytikum) beseitigt werden konnte, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>9. Begleitende aktive systemische Infektionen (z. B. bakterielle Infektionen zum Zeitpunkt des Studienbeginns, die einer intravenösen Antibiotikabehandlung bedürfen,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pilzinfektionen oder nachweisbare Virusinfektionen die einer systemischen Therapie bedürfen) oder Viruslast (z. B. bekannte positive Infektion mit HIV oder aktive Hepatitis B or C [z. B. positiver Test auf Hepatitis B Oberflächen-Antigen]). Ein Screening ist keine Voraussetzung für die Studienteilnahme.</p> <p>10. Größerer (vom Brustkrebs unabhängiger) chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 14 Tage vor Randomisierung.</p> <p>11. Therapie mit einem anderen Prüfpräparat in einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (der längere Zeitraum zählt) vor der Randomisierung, oder aktuelle Behandlung im Rahmen einer anderen klinischen Studie jeglicher Art (z. B. Medizinproduktstudie), welche vom Sponsor als nicht kompatibel mit dieser Studie eingeschätzt wurde. Eine gleichzeitige Teilnahme in anderen Studien kann nach Absprache mit den Lilly CRP/CRS erlaubt werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie begann am 12.07.2017 mit der Aufnahme des ersten Patienten.</p> <p>Der Datenschnitt für die Interimanalyse zum Gesamtüberleben erfolgte am 01.04.2021.</p> <p>Insgesamt nahmen 611 Zentren in 38 Ländern teil (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, Mexico, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich.)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert:</p> <p>Arm A: Abemaciclib und adjuvante endokrine Standardtherapie</p> <p>Arm B: ausschließlich adjuvante endokrine Standardtherapie</p> <p>Gemäß des Studienprotokolls wird die Studienmedikation definiert als eine Therapie mit Abemaciclib und/oder Standard adjuvante endokrine Therapie während der ersten zwei Jahre des Behandlungszeitraums der Studie MONARCH-E.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosierung und Anwendung</p> <p>Abemaciclib (Arm A): 150 mg Abemaciclib werden zweimal täglich (mindestens 6 h zwischen den Dosen liegend) zur gleichen Tageszeit, mit einem Glas Wasser eingenommen. Darreichungsform: 50 mg-Kapseln oder Tabletten. Patienten sollen angewiesen werden, die Tabletten ganz zu schlucken, ohne diese zu öffnen, zu zerkauen oder zu zerkleinern.</p> <p>Endokrine Therapie (Armen A und B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfarzt sollte sich auf den bei der Verabreichung der endokrinen Standardtherapie auf die Fachinformationen beziehen. Ein Wechsel zu einer anderen Standard endokrinen Therapie ist nach Entscheidung des Prüfarztes zulässig nur bei Ausbleiben von invasiver disease-free survival (IDFS)-Ereignissen (lt. Appendix 10), während des Behandlungszeitraums. Adjuvante Therapie mit Fulvestrant ist zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Vergleich der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer endokrinen Therapie alleine im Bezug auf das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS, invasive disease-free survival) bei Patienten mit nodal-positivem, frühem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleich der Behandlungen in Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) • Sicherheit und Verträglichkeit • Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT-ES, FACT-B)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Stichprobenumfang der Studie basierte auf der IDFS-Analyse.</p> <p>Um beim IDFS mit einer Power von 85% bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% eine HR von 0,73 zu detektieren, waren 390 IDFS-Ereignisse aus den Kohorten 1 und 2 erforderlich. Die Anzahl Patienten, die notwendig ist, um ca. 390 Ereignisse zu beobachten, war kalkuliert mit Cytel East 6 und den folgenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzlichen Annahmen über gepoolte Population in den zwei Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den ersten 14 Monaten werden pro Monat 2, 8, 32, 60, 102, 140, 164, 188, 198, 206, 218, 238, 256 bzw. 260 Patienten eingeschlossen und 276 pro jedem darauf folgenden Monat, in dem Patienten eingeschlossen werden. • Die Zeit von der Randomisierung des ersten Patienten bis zum Beobachten von etwa 390 Ereignissen wird mit 4 Jahren unter der alternativen Hypothese (HR von 0,73) geschätzt. • Die Wahrscheinlichkeit für das Herausfallen eines Patienten aus der Studie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Randomisierung beträgt 10%. • Die IDFS-Rate für 5 Jahre beträgt 82.5% für den Kontrollarm. <p>Unter Berücksichtigung dieser Annahmen werden ca. 4.580 Patienten eingeschlossen</p> <p>Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert innerhalb einer Kohorte.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste (interim) IDFS-Analyse (nach 195 IDFS-Ereignissen) • Zweite (interim) IDFS-Analyse (nach 293 IDFS-Ereignissen) • Finale IDFS-Analyse (nach 390 IDFS-Ereignissen) • Erste Interimanalyse OS • Zweite Interimanalyse OS (2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) • Dritte Interimanalyse OS (3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) • Finale Analyse zum Gesamtüberleben (nach 650 OS-Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem was zuerst eintritt)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS (Interactive Web Response System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Stratifizierte Randomisierung:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Therapie: neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie • Menopausalstatus: prämenopausal vs. postmenopausal • Geografische Region: Nordamerika/Europa vs. Asien vs. andere. <p>Wenn der Patient sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Chemotherapie erhielt, wurde er als neoadjuvante Chemotherapie stratifiziert. Männliche Patienten wurden als postmenopausal zur Zeit der Randomisierung stratifiziert.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Jeder Patient wusste, welchem Therapiearm er zugeordnet wurde. In allen Studienzentren wusste das medizinische Personal, das in die Behandlung der Studienteilnehmer involviert war, welche Therapie die behandelten Patienten erhalten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS (Interactive Web Response System).</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Die MONARCH-E-Studie ist eine offene Studie.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Sofern nicht anders angegeben, basierten alle Wirksamkeitsanalysen auf der ITT-Population.</p> <p>Die Intention-to-Treat (ITT) Population beinhaltet alle randomisierten Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 2.</p> <p>Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle randomisierten Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 2 enthält, die mindestens eine Dosis des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikaments erhalten haben. Die Sicherheitsanalysen werden durchgeführt basierend auf der Behandlung, die der Patient erhalten hat, egal in welchen Behandlungsarm er randomisiert wurde.</p> <p>Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben.</p> <p>Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>In der Studie MONARCH-E waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt IDFS geplant. Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt umfassen die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Therapie (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie) • Menopausensstatus (prämenopausal vs. postmenopausal) • Geografische Region (Nordamerika/Europa vs. Asien vs. andere) <p>sowie die nachfolgend aufgeführten in der MONARCH-E-Studie präspezifizierten Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größe des Primärtumors gemäß pathologischer Messung nach definitiver Operation • Anzahl der beteiligten Axillarlymphknoten • Tumorstadium • Tumorgrad • Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch, andere).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Abemaciclib+Endokrine Therapie: a) 2.808 b) 2.794 c) 2.808 Endokrine Therapie: a) 2.829 b) 2.797 c) 2.829
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Zeitraum der Studienaufnahme</u> 12.07.2017 (erste Patienten-Visite) <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach Behandlungsabbruch, danach alle 6 Monate bis zum Ende von Jahr 5, ab Jahr 6 einmal jährlich bis Jahr 10 oder Studienende.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist fortlaufend.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAP: College of American Pathologists; CDK4/6-Inhibitor: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: Clinical Research Physician; CRS: Clinical Research Scientist; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: Duktales Carcinoma *in situ*; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; DVT: Tiefe Venenthrombose; etc.: Et cetera; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität - onkologischer Kernfragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; IWRS: Interaktives Web Response System; ITT: Intention to Treat; Ki-67: Antigen Ki (Kiel)-67; LCIS: Lobuläres Karzinom *in situ*; PE:Lungenembolie; mg: Milligramm; OS: Gesamtüberleben; RT: Randomized and treated population; TBILI: Gesamtbilirubin im Serum; ULN: Upper Limit of Normal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala; VTE: Venöse Thromboembolien

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

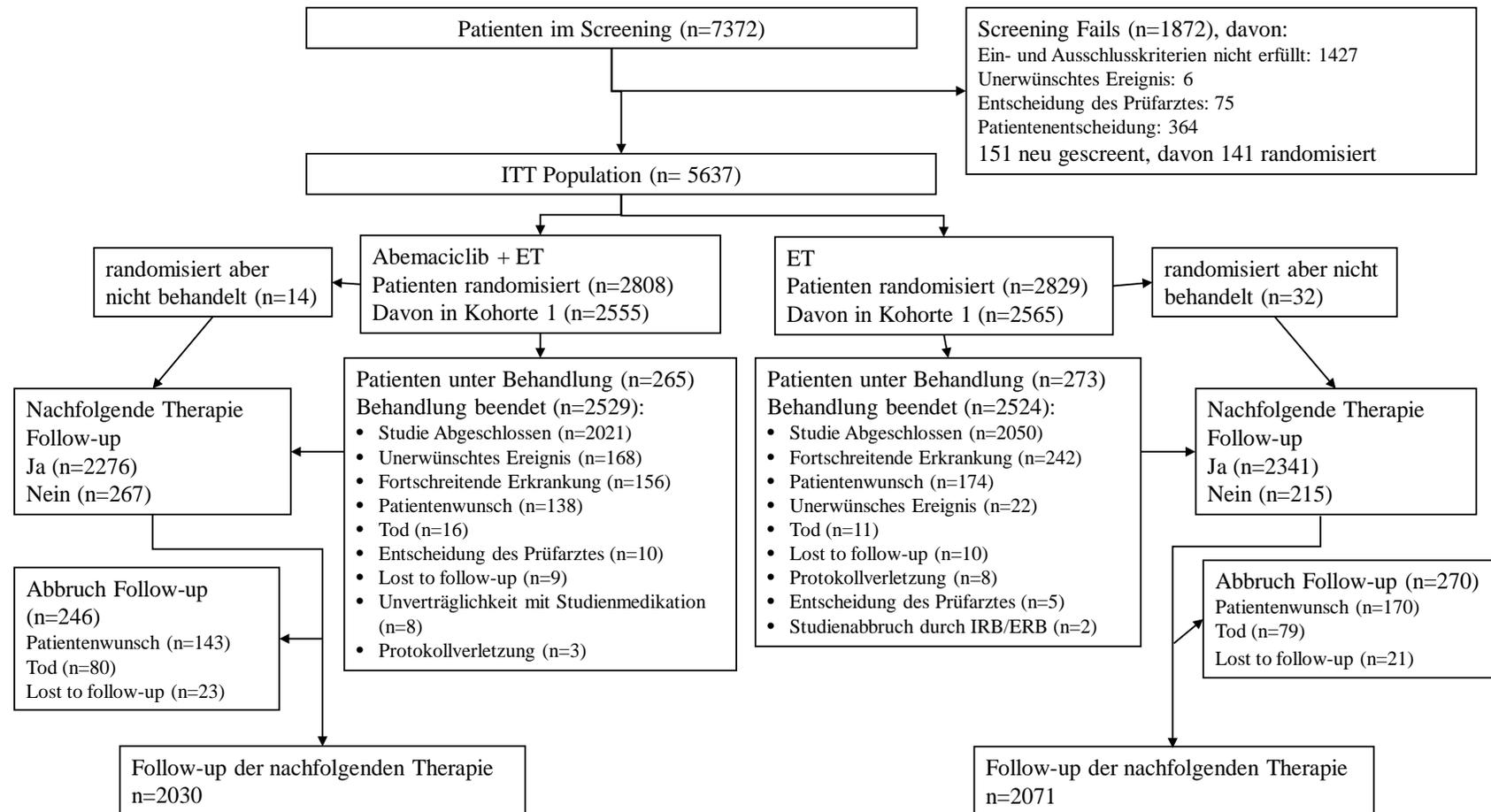


Abbildung 21: Patientenfluss in der Studie MONARCH-E

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; IRB/ERB: Institutional Review Board/Ethics Review Board; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall

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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONARCH-E

Studie: MONARCH-E

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
JPCF_monarchE_CSR-v3-addendum_04-body	CSR

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:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

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:

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS (Interactive Web Response System). Da es sich um eine offene Studie handelt, waren Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird auf Basis der ITT-Population analysiert. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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.

Endpunkt: IDFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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:

Der Endpunkt IDFS wird auf Basis der ITT-Population analysiert. IDFS war primärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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. Der Endpunkt wurde anhand objektiv feststellbarer und vordefinierter Ereignisse bewertet, weswegen hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt IDFS wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: DRFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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:

Der Endpunkt DRFS wird auf Basis der ITT-Population analysiert. DRFS war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. 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. Der Endpunkt wurde anhand objektiv feststellbarer und vordefinierter Ereignisse bewertet, weswegen hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden kann. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt DRFS wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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:

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wird auf Basis der Safety-Population analysiert. EQ-5D VAS war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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:

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue wird auf Basis der Safety-Population analysiert. FACIT-Fatigue war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten in 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des FACT-ES**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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 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:

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES wird auf Basis der Safety-Population analysiert. FACT-ES war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACT zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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 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:

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wird auf Basis der Safety-Population analysiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B war sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACT zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01.04.2021 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Lediglich zum 12 Monate-Follow-up lagen die Rücklaufquoten für 2 Populationen (postmenopausale Patientinnen und Männer) unterhalb dieser Grenze. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels MMRM durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde die LSMD zur Veränderung zu Baseline durchgeführt. Dazu wurde das zugehörige 95%-KI sowie Hedges' g dargestellt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wurde demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Beurteilung des Verzerrungspotenzials aller UE werden diese im folgenden Abschnitt gemeinsam beurteilt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene 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 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:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird auf Basis der Safety-Population analysiert. Unerwünschte Ereignisse war ein sekundärer Endpunkt der Studie MONARCH-E. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels Responderanalyse zu einem festgelegten Zeitpunkt untersucht. Als Effektschätzer wurden RR, OR und ARR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die Beobachtungszeiten für Unerwünschte Ereignisse unterschieden sich bei allen Populationen im Median nur geringfügig zwischen den Behandlungsarmen und die Streuung der Beobachtungszeiten innerhalb der Behandlungsarme, gemessen anhand der Interquartilrange war niedrig. Ferner war die Beobachtungsdauer für alle Populationen im Median länger als die Behandlungsdauer. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt standardisiert nach MedDRA (Version 19.0 oder höher, klassifiziert in PT und SOC) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE-Version 4 bewertet. Dadurch wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde demnach als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
