Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschlad GmbH

Modul 4 A

Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-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

Stand: 26.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 38
4.2.1 Fragestellung ... 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 41
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 46
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 53
4.2.5.3 Metaanalysen ... 64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 102
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 103

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 107
4.3.1.3.1.2 Invasives krankheitsfreies Überleben – RCT ... 113
4.3.1.3.1.3 Fernmetastasenfreies Überleben – RCT ... 121
4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT ... 128
4.3.1.3.1.5 Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT ... 135
4.3.1.3.1.6 Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT ... 150
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT ... 159
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 169
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 183
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen ... 205
4.3.1.3.2.2 Invasives krankheitsfreies Überleben – Subgruppenanalysen ... 206
4.3.1.3.2.3 Fernmetastasenfreies Überleben – Subgruppenanalysen ... 206
4.3.1.3.2.4 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – Subgruppenanalysen ... 207
4.3.1.3.2.5 Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – Subgruppenanalysen 207
4.3.1.3.2.6 Symptomatik anhand des FACT-ES – Subgruppenanalysen ... 212
4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – Subgruppenanalysen ... 214
4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen ... 227
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 250
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 250
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 250
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 251
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 251
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 252
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 254
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 255
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 255
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 255
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 256
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 257
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 258
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 259
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 259
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 261
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 262
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 262
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 262
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 284

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 284
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 284
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 284
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 285
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 285
4.6 Referenzliste 286
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 296
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 299
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 301
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 303
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 337
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 353

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 20

Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025 25

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025 27

Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte 40

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 44

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 03. Juli 2023) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 84

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 85

Tabelle 4-15: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 86

Tabelle 4-16: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 89

Tabelle 4-17: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 91
Tabelle 4-18: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE 94
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT 107
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 109
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Sterberate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 111
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Invasives krankheitsfreies Überleben – RCT 113
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IDFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für IDFS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für IDFS-Rezidivrate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 119
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) – RCT 122
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DRFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-31: Ergebnisse für DRFS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 124
Tabelle 4-32: Ergebnisse für DRFS-Rezidivrate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 126
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT 128
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand, EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 132
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT 135
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 139
Tabelle 4-41: Ergebnisse Veränderung des FACIT-Fatigue (Single Items) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 141
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT 150
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des FACT-ES in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für FACT-ES aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACT-ES aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 153
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT 159
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für FACT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 161
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 163
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – RCT 169
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 172
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 173

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen (SOC) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 174
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Diarrhoe (PT) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 176
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hepatische Ereignisse aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 177
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Venöse Thromboembolie aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 178
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: ILD/Pneumonitis aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 179
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 180
Tabelle 4-60 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – prämenopausale Patientinnen 185
Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – postmenopausale Patientinnen 189
Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – prämenopausale Patientinnen 194
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – postmenopausale Patientinnen 199
Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 206
Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 208
Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 210
Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des ESS 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 213
Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 215
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) 218

Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 219
Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 221
Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 223
Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 224
Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 225
Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 227
Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 228
Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 229
Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 229
Tabelle 4-79: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 231
Tabelle 4-80: Interagierende Subgruppen – Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 232
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) 234
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) 234
Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 235

Tabelle 4-84: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 238

Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 239

Tabelle 4-86: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 240

Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 241

Tabelle 4-88: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 242

Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Hepatische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) 243

Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Hepatische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 244

Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 244

Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 245

Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Venöse Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 246

Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 247

Tabelle 4-95: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 248

Tabelle 4-96: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen) 249

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 251

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 252

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.... 252
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.... 253
Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.... 253
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.... 256
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.... 257
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.... 257
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... 258
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 260
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.... 261
Tabelle 4-108: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte 265
Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025.... 266
Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025.... 269
Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.... 284
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie monarchE.... 338
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie monarchE.... 354

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 110
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 111
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 117
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 118
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 125
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) 126
Abbildung 8: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 133
Abbildung 9: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 134
Abbildung 10: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 147
Abbildung 11: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 148
Abbildung 12: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 155
Abbildung 13: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 156
Abbildung 14: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 157
Abbildung 15: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 158
Abbildung 16: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 167
Abbildung 17: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022) 168
Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie monarchE 352

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)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body Mass Index
BRCA1 und 2	Breast Cancer 1 und 2
CAP	College of American Pathologists
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
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
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
EG	Europäische Gemeinschaft
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
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
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
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
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)
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)
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
MEDLINE	Medical Literature Analysis an Retrieval System Online
Mg	Milligramm
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
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)
RKI	Robert Koch-Institut
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
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
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
Vs.	Versus
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	Weltgesundheitsorganization (World Health Organization)
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 erneute Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ET) bei Frauen – getrennt nach Menopausenstatus – im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach Fristablauf in folgendem Anwendungsgebiet (AWG):

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Gegenstand der Befristung dieser Nutzenbewertung war die zum Zeitpunkt der Ersteinreichung noch ausstehende finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) der Studie monarchE, welche die Evidenzlücke insbesondere in der Mortalität und Morbidität schließen sollte und hiermit vorgelegt wird.

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

Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) folgt der aktuellen, vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib festgelegten, ZVT für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:

Teilpopulation A1: Prämenopausale Frauen

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion), oder
- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für Patientinnen mit Keimbahn- Breast Cancer 1 und 2 [BRCA1/2]-Mutationen), oder
- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)

Teilpopulation A2: Postmenopausale Frauen

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

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 monarchE wurde eine nutzenbewertungsrelevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert.

Entsprechend der Befristung werden Ergebnisse der zugehörigen finalen OS-Analyse vom 15. Juli 2025 dargestellt. Für patientenberichtete Endpunkte, welche nur bis 01. Juli 2022 erhoben wurden, werden Ergebnisse des entsprechenden Datenschnitts herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**	**Ausschlussgrund**
Population	Erwachsene Patientinnen mit nodal-positivem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Andere Karzinome, betroffene Organe und Erkrankungen	A1 andere Population
Intervention	Adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gemäß Fachinformation	Andere Interventionen, andere Kombinationen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	1) prämenopausale Frauen: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) 2) postmenopausale Frauen: ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder	Andere Interventionen, andere Kombinationen	A3 andere Vergleichstherapie

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
	Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)		
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	A6 andere Studiendauer
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	A7 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.

BRCA1/2: Breast Cancer 1 und 2; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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 Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt einzeln für die beiden betrachteten Teilpopulationen: Frauen getrennt nach Menopausenstatus.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der im Studienbericht (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%-Konfidenzintervall (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, die mit Ereigniszeitanalysen ausgewertet werden, werden zusätzlich binäre Analysen durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte (binäre Analysen für Gesamtüberleben, 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. Chi^2-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, 6 Monate-Follow-up und ggf. 12 Monate-Follow-up) angegeben. Der Unterschied zu Baseline wird mit dem (Least Squares [LS]-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Dies ermöglicht einen Vergleich der Patientinnen mit einheitlichen Auswertungszeitpunkten ab Studienbeginn. 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 Patientinnen 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 (monarchE-Studie), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, 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 ca. 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt daran etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens. Etwa drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre (1). Gemäß Robert Koch-Institut (RKI) weisen ca. 90% der Frauen bei der Erstdiagnose Brustkrebs im Frühstadium auf (UICC-Stadium I-III) auf, davon sind ca. 68% HR-positiv/HER-2-negativ (1-3).

Die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium ist insgesamt relativ günstig und die Therapie erfolgt in kurativer Absicht. Jedoch erfahren innerhalb der ersten 10 Jahre ca. 20% der Patienten mit frühem HR-positivem Brustkrebs ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium, das nicht mehr kurativ zu behandeln ist (1, 4, 5). Die Rezidivrate ist am höchsten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren nach Beginn der Therapie, insbesondere jedoch in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose (6, 7). Etwa eine von sechs Frauen (17,2%) mit HR-positivem / HER2-negativem und nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium erleidet innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten ET mit kurativer Intention ein Rezidiv oder verstirbt (8). Der Befall von Lymphknoten zählt dabei neben Kriterien wie Tumorgröße und Grading zu den wichtigsten Faktoren für die Einschätzung des Rezidivrisikos und bestimmt somit maßgeblich die Prognose (9). Brustkrebsrezidive können lokal (in der Brust, Haut und umgebendes Gewebe der Brustwand), regional (Lymphknoten im Bereich der betroffenen Brust) oder als Fernrezidiv auftreten. 10%-20% aller Rezidive werden lokoregionär beobachtet, während 60%-70% Fernmetastasen darstellen. Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen sind Knochen (20%–60%), Leber (5%-15%), Lunge (15%-20%), seltener das Gehirn (5%-10%) (6). Insbesondere das Auftreten von Fernrezidiven markiert dabei den Übertritt in die palliative Therapiesituation und stellt somit eine lebensbedrohliche Erkrankung dar (10).

Der therapeutische Bedarf von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Risiko besteht darin, das Rezidivrisiko zu senken und somit eine Krankheitsprogression in ein palliatives Stadium zu verhindern.

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 HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ zu erfassen (11). Die befragten Ärzte sahen den größten ungedeckten Bedarf bei Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit hohem oder intermediärem Risiko, bei adjuvanten Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz sowie beim Ersatz einer Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie.

Mit der Zulassung von Abemaciclib in Kombination mit einer ET für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko steht den Patienten 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 ET kombiniert werden.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden AWG liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie monarchE vor, die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit kurativ behandeltem, nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht. Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv (entsprechend der Kohorte 1 der Studie monarchE) waren dabei definiert als Patienten mit ≥4 positiven axillären Lymphknoten (ALN) oder mit 1-3 positiven ALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad 3 Tumors und/oder einer Tumorgröße von ≥5 cm (entsprechend Stadium IIA-IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Die betrachtete Studienpopulation wurde auf Patienten mit adäquat umgesetzter ZVT eingeschränkt. Für diese Population entspricht die im Rahmen der Studie monarchE eingesetzte endokrine Therapie dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der ZVT.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- prämenopausale Patientinnen,
- postmenopausale Patientinnen,

mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3.

Tabelle 4-2: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,65 [0,47; 0,90], 0,0078[2]	
Sterberate	RR: 0,68 [0,50; 0,92], 0,0114 65/777 (8,4) vs. 90/728 (12,4)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,47; 0,72], <0,0001[2]	
Rezidivrate	RR: 0,64 [0,53; 0,77], <0,0001 140/777 (18,0) vs. 206/728 (28,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,46; 0,73], <0,0001[2]	
Rezidivrate	RR: 0,63 [0,52; 0,78], <0,0001 123/777 (15,8) vs. 182/728 (25,0)	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[5]		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges‘g-0,03 [-0,13;0,08], 0,6324[3]	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges‘g: -0,20 [-0,31;-0,09], 0,0004[3]	
Symptomatik anhand des FACT-ES[5]		
FACT-ES 19	Hedges‘g: -0,20 [-0,30;-0,09], 0,0004[3]	
ESS 18	Hedges‘g: -0,21 [-0,32;-0,11] 0,0001[3]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B[5]		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges‘g: -0,18 [-0,28;-0,07], 0,0013[3]	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges‘g: -0,15 [-0,25;-0,04], 0,0076[3]	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges’g: -0,17 [-0,28;-0,07], 0,0016[3]	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,10 [-0,21;0,01], 0,0707[3]	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,14;0,08], 0,6031[3]	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,15 [-0,25;-0,04], 0,0080[3]	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,27;-0,05], 0,0035[3]	
TOI	Hedges'g: -0,20 [-0,30;-0,09], 0,0003[3]	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,50 [1,11; 2,04], 0,0091[4] 96/776 (12,4) vs. 60/729 (8,2)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 3,20 [2,65; 3,86], <0,0001[4] 371/776 (47,8) vs. 109/729 (15,0)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 14,72 [6,49; 33,39], <0,0001[4] 94/776 (12,1) vs. 6/729 (0,8)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[6]		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 12,47 [6,81; 22,82], <0,0001[4] 146/776 (18,8) vs. 11/729 (1,5)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,32 [1,18; 1,47], <0,0001[4] 425/776 (54,8) vs. 303/729 (41,6)	
CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,04 [1,16; 3,60], 0,0131[4] 37/776 (4,8) vs. 17/729 (2,3)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 14,03 [10,48; 18,78], <0,0001[4] 642/776 (82,7) vs. 43/729 (5,9)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 14,40 [4,50; 46,11], <0,0001[4] 46/776 (5,9) vs. 3/729 (0,4)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 7,28 [2,58; 20,52], 0,0002[4] 31/776 (4,0) vs. 4/729 (0,5)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 2,28 [1,23; 4,22], 0,0085[4] 34/776 (4,4) vs. 14/729 (1,9)	

Datenschnitt: 15. Juli 2025 bzw. 01. Juli 2022 für patientenberichtete Endpunkte

ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin
2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]	Ausmaß des Zusatznutzens
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: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01. Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden 6: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. 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; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; 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		

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,84 [0,68; 1,02], 0,0811[2]	
Sterberate	RR: 0,83 [0,69; 1,00], 0,0455 175/1284 (13,6) vs. 208/1263 (16,5)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,64; 0,87], 0,0002[2]	
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,67; 0,87], <0,0001 286/1284 (22,3) vs. 370/1263 (29,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,63; 0,88] 0,0006[2]	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,66; 0,88], 0,0002 249/1284 (19,4) vs. 323/1263 (25,6)	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[6]		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,22; -0,06], 0,0012[3]	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,24 [-0,33; -0,16], <0,0001[3]	
Symptomatik anhand des FACT-ES[6]		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,13 [-0,22; -0,05], 0,0018[3]	
ESS 18	Hedges'g: -0,16 [-0,24; -0,07], 0,0003[3]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B[6]		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,15 [-0,23; -0,07], 0,0005[3]	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,10 [-0,18; -0,02], 0,0178[3]	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,24 [-0,32; -0,15], <0,0001[3]	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,00 [-0,08; 0,08], 0,9964[3]	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8016[3]	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25; -0,08], <0,0001[3]	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,14 [-0,23; -0,06], 0,0007[3]	
TOI	Hedges'g: -0,21 [-0,29; -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: 1,59 [1,29; 1,95], <0,0001[4] 206/1283 (16,1) vs. 128/1264 (10,1)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 2,90 [2,54; 3,31], <0,0001[4] 648/1283 (50,5) vs. 220/1264 (17,4)	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 18,52 [11,08; 30,95], <0,0001[4] 282/1283 (22,0) vs. 15/1264 (1,2)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[7]		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 31,90 [15,85; 64,18], <0,0001[4] 259/1283 (20,2) vs. 8/1264 (0,6)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,29 [1,17; 1,41], <0,0001[4] 607/1283 (47,3) vs. 464/1264 (36,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,97], 0,0006[4] 71/1283 (5,5) vs. 35/1264 (2,8)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,09 [1,39; 3,14], 0,0004[4] 70/1283 (5,5) vs. 33/1264 (2,6)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,41 [7,86; 11,26], <0,0001[4] 1060/1283 (82,6) vs. 111/1264 (8,8)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 61,57 [15,26; 248,40], <0,0001[4] 125/1283 (9,7) vs. 2/1264 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,66 [1,34; 384,12], 0,0307[4] 11/1283 (0,9) vs. 0/1264 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 4,22 [2,37; 7,51], <0,0001[4] 60/1283 (4,7) vs. 14/1264 (1,1)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 4,93 [2,42; 10,03], <0,0001[4] 45/1283 (3,5) vs. 9/1264 (0,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	RR: 3,69 [1,23; 11,10], 0,0199[4] 15/1283 (1,2) vs. 4/1264 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,35 [1,24; 9,05], 0,0172[4] 17/1283 (1,3) vs. 5/1264 (0,4)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0342[4] 31/1283 (2,4) vs. 16/1264 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,20 [1,05; 9,79], 0,0413[4] 13/1283 (1,0) vs. 4/1264 (0,3)	

Datenschnitt: 15. Juli 2025 bzw. 01. Juli 2022 für patientenberichtete Endpunkte

ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)

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

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]	Ausmaß des Zusatznutzens
6: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01. Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden 7: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte; 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		

Mortalität

Gesamtüberleben

Die adjuvante Therapie von Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium hat eine kurative Intention auch bei Vorliegen eines erhöhten Rezidivrisikos. 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.

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer der Studie monarchE deutet sich dennoch sowohl für prämenopausale als auch für postmenopausale Patientinnen bereits im Datenschnitt 03. Juli 2023 eine Tendenz zum Vorteil für Abemaciclib an (vgl. Anhang 4-G). Dieser numerische Vorteil wird in der finalen Analyse zum 15. Juli 2025, welcher eine beachtliche mediane Beobachtungsdauer des OS von 76 bzw. 77 Monaten aufweist, bestätigt. Der Endpunkt OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die Sterberaten binäre Analysen durchgeführt, welche vor dem Hintergrund einer sowohl innerhalb der jeweiligen Behandlungsarme, als auch zwischen den Behandlungsarmen sehr homogen verteilten Beobachtungsdauer eine wertvolle Stütze bei der Einordnung der Ereigniszeitanalyse bietet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt OS ein signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR=0,65 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,90], 0,0078). Das Sterberisiko war demnach unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit

ET im Vergleich zur ZVT um 35% reduziert. Die binären Analysen zur Sterberate zeigten konsistente Ergebnisse und bestätigen damit den beträchtlichen Vorteil über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Sterberisiko geringer als bei alleiniger ET (HR=0,84 ([95%-KI], p-Wert: [0,68; 1,02], 0,0811)). Der numerische Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zeigt dabei eine eindeutige Tendenz zum Vorteil von Abemaciclib, welcher nach den Vorgaben der allgemeinen Methodik nicht quantifizierbar ist, da ein HR von 1 in dem 95%-KI eingeschlossen ist. In den ergänzenden binären Analysen zu den Sterberaten wird dieser Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auch anhand eines statistisch signifikanten Unterschieds mit RR=0,83 ([95%-KI], p-Wert: [0,69; 1,00], 0,0455) beobachtet.

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

In der gemeinsamen Betrachtung von Ereigniszeitanalyse und ergänzend dargestellten binären Analyse der Sterberate zeigt sich sowohl für prämenopausale- als auch postmenopausale Patientinnen jeweils ein sehr konsistentes Ergebnis im Gesamtüberleben, welches bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. Bei prämenopausalen Patientinnen bestätigt sich ein beträchtlicher Vorteil während bei postmenopausalen Patientinnen ein konsistenter Vorteil gezeigt werden kann, welcher anhand der primär herangezogenen Ereigniszeitanalyse nicht quantifizierbar ist.

In der Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

Auch in der Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist das Verhindern eines Rezidivs 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 Karzinom 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 (12). 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 monarchE 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=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,72], <0,0001). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET im Vergleich zur ZVT war demnach um 42% reduziert, also nahezu halbiert. In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse, wodurch der deutliche Vorteil über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg bestätigt wird.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei alleiniger ET (HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,64; 0,87], 0,0002)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. Dieser Unterschied zeigt sich ebenso in den konsistenten Ergebnissen der binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate. Dadurch bestätigt sich der beträchtliche Vorteil von Abemaciclib über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg.

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 in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten 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 Intention behandelt werden können (13), stellen Fernmetastasen den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar und ziehen weitere, häufig belastende therapeutische Maßnahmen nach sich.

Fernmetastasen können – in Abhängigkeit ihrer Lokalisation – zu äußerst belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, darunter z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Schmerzen oder Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) 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 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 (14). Entsprechend wird der Endpunkt DRFS als schwer/schwerwiegend eingestuft.

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

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit HR=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,46; 0,73], <0,0001). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET um 42% reduziert. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigen sich konsistente Ergebnisse.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs signifikant geringer als bei alleiniger ET (HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,63; 0,88], 0,0006)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. 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 erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Aufgrund der überwiegend zu Beginn einer Therapie mit Abemaciclib bzw. einer ET auftretenden Nebenwirkungen, die einen entsprechenden Einfluss auf die Symptomatik bzw. den Gesundheitszustand nehmen können, wurde für alle in dieser Nutzendimension betrachteten Endpunkte als Analysemethode 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 Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (EQ-5D) Visuelle Analogskala (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 monarchE als sekundärer Endpunkt erhoben.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET 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 (13, 15, 16).

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACT-ES

Mithilfe des Erhebungsinstruments zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (FACT-ES)-Fragebogens werden spezifische Symptome einer endokrinen Therapie erfasst. Der Fragebogen wurde für die gemeinsame Anwendung mit dem Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (FACT-B) konzipiert (17). Für den Fragebogen FACT-ES werden eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität sowie gute psychometrische Eigenschaften zur Bewertung der Symptomatik bei Brustkrebspatienten beschrieben.

Insgesamt zeigen sich anhand des FACT-ES und der Endocrine Symptom Scale (ESS) 18 bezüglich der typischen im Rahmen einer ET auftretenden Symptomatik für keine der Teilpopulationen klinisch bedeutsame Vor- oder Nachteile durch eine Kombination von Abemaciclib mit einer ET im Vergleich zu einer ET 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 in Kombination mit ET 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 in Kombination mit ET ist daher für **beide Teilpopulationen nicht belegt.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Der FACT-B ist ein häufig benutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (18). Die in der Studie monarchE verwendete Version 4 des FACT-B-Fragebogens wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs als validiert angesehen. Dies entspricht sowohl der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in früheren Nutzenbewertungsverfahren (19-21) als auch der des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptiert hat (22-24).

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 monarchE als sekundärer Endpunkt erhoben.

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 in Kombination mit ET gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET ist daher für **beide Teilpopulationen nicht belegt.**

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET über alle Teilpopulationen häufiger auf als unter ET alleine. Vor dem Hintergrund, dass Patientinnen im Verumarm mit Abemaciclib zusätzlich zur ET 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 und dem Vorteil im Gesamtüberleben – erfolgen.

Bei allen im Rahmen der Studie monarchE 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 (25). Es traten im finalen Datenschnitt der Studie monarchE keine neuen Sicherheitssignale auf.

Bei vielen der oben genannten unerwünschten Ereignisse handelt es sich um Laborparameter, die isoliert auftretend nicht direkt von den Patientinnen wahrgenommen werden und demnach keine direkte Belastung in Form patientenrelevanter Symptomatik für die Patientinnen darstellen. Dennoch gehen einige der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse mit direkt spürbaren Symptomen einher. Diese treten in der Regel eher früh im Behandlungsverlauf auf

und sind mit einfachen Maßnahmen 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 in Kombination mit ET gegenüber der ZVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das wichtigste Therapieziel adjuvanter Therapien bei Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium ist das Vermeiden von Rezidiven und damit ein Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes. Vor diesem Hintergrund zeigt sich für die Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT für prämenopausale Patientinnen eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, sowie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bei postmenopausalen Patientinnen. Darüber hinaus zeigt sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das spezifische Auftreten von Fernmetastasen. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für prämenopausale Patientinnen um mehr als die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um über ein Viertel.

Für die Nutzendimensionen patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich im Rahmen der Studie monarchE keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT.

Den deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Reduktion der Rezidivrate steht ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse gegenüber. Allerdings treten diese vermehrt früh im Behandlungsverlauf auf, sind bereits bekannt und in der Fachinformation adressiert und darüber hinaus meist gut therapierbar. Angesichts der deutlich höheren Chancen auf Heilung durch die Therapie mit Abemaciclib überwiegt der patientenrelevante Nutzen bei weitem eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden und reversiblen unerwünschten Ereignisse. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die im Rahmen der Studie monarchE aufgetretenen unterwünschten Ereignisse insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben. Hinzu kommt, dass den Patienten selbst in dieser Situation das Vermeiden eines Rückfalls deutlich wichtiger ist, als das Vermeiden von Nebenwirkungen oder Einbußen in der Lebensqualität (26). Ferner stimmen die Ergebnisse der hier vorgelegten Nutzenbewertung bei unerwünschten Ereignissen, bei der patientenberichteten Symptomatik und dem Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Wesentlichen mit dem in der Ersteinreichung bereits beobachteten Ergebnissen überein. Das heißt es wurden keine

neuen Signale identifiziert, wohingegen sich der Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib beim Gesamtüberleben und bei der Reduzierung der Rezidivrate deutlich verbesserte.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben und in der Reduktion der Rezidivrate gegenüber 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 in Kombination mit ET gegenüber der ZVT.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Abemaciclib ist in Kombination mit einer ET angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem

Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden (25).

Ziel des vorliegenden Moduls ist die erneute Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer ET bei Frauen – getrennt nach Menopausenstatus – im Vergleich zur ZVT nach Fristablauf. Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 20. Oktober 2022 den Beschluss zu Abemaciclib in der adjuvanten Therapie bis zum 01. Juli 2025 für die folgenden Teilpopulationen befristet: Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A1) und postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A2) (27). Gegenstand der Befristung dieser Nutzenbewertung war die zum Zeitpunkt der Ersteinreichung noch ausstehende finale OS-Analyse der Studie monarchE, welche die Evidenzlücke insbesondere in der Mortalität und Morbidität schließen sollte und hiermit vorgelegt wird.

Am 06. März .2025 wurde dem Antrag auf Fristverlängerung durch das Beschlussgremium des G-BA stattgegeben. Somit wird aufgrund der Entwicklung der Ereigniszahlen zum Gesamtüberleben in der bewertungsrelevanten Studie monarchE die ursprünglich bis zum 01. Juli 2025 befristete Geltungsdauer des Beschlusses um ein Jahr verlängert (28, 29).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib gegenüber der ZVT erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-4).

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

Endpunkt	**Auswertung**
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod
Morbidität	
Invasives krankheitsfreies Überleben	- Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache - Anteil Patienten mit Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache
Fernmetastasenfreies Überleben	- Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod jeglicher Ursache - Anteil Patienten mit Fernrezidiv oder Tod jeglicher Ursache
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Symptomatik FACIT-Fatigue	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Symptomatik anhand des FACT-ES	
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	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	
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
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

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

Die ursprünglich im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) vom G-BA am 07.10.2020 bestimmte ZVT für die adjuvante Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko wird gemäß aktueller Beschlussfassung des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib ergänzt und lautet nun wie folgt (30, 31):

Teilpopulation A1: Prämenopausale Frauen

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion), oder
- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen), oder
- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)

Teilpopulation A2: Postmenopausale Frauen

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer ET erfolgt gegenüber dieser ZVT.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Patientinnen berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten ET infrage kommen: Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (25).

Intervention

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

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Abemaciclib in Kombination mit einer ET beträgt 150 mg zweimal täglich (25). 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 (32), von Letrozol 2,5 mg täglich (33), von Exemestan täglich 25 mg (34) und von Tamoxifen 20-40 mg täglich (35).

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

Vergleichstherapie

In der aktuellen Beschlussfassung des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib wurde für prämenopausale Frauen Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für

Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen), oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) als ZVT festgelegt. Für postmenopausale Frauen wurde ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer ET (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) als ZVT festgelegt (31). Für beide Teilpopulationen wird zudem gemäß Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als weitere ZVT aufgenommen (13).

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

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (36, 37) 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 4-5 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation nutzenbewertungs-relevanter Studien zusammen.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**	**Ausschlussgrund**
Population	Erwachsene Patientinnen mit nodal-positivem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Andere Karzinome, betroffene Organe und Erkrankungen	A1 andere Population
Intervention	Adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gemäß Fachinformation	Andere Interventionen, andere Kombinationen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	1) prämenopausale Frauen: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) 2) postmenopausale Frauen: ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)	Andere Interventionen, andere Kombinationen	A3 andere Vergleichstherapie

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	A6 andere Studiendauer
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	A7 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.

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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®)
- 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Zudem wird die Studienergebnisdatenbank 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 Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasst eine Stichwortsuche nach nutzenbewertungsrelevanten 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 Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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 Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-5). 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[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.

STROBE-Statements[4] 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

[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.

die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt einzeln für die beiden betrachteten Teilpopulationen (Frauen getrennt nach Menopausenstatus). 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 der adjuvanten Therapie
- Initiale pathologische Diagnose
- Primäre, vor der systemischen Therapie radiologisch bestimmte Tumorgröße
- 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, die mit Ereigniszeitanalysen ausgewertet werden, werden zusätzlich binäre Analysen durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte (binäre Analysen für Gesamtüberleben, 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. Chi^2-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. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Dies ermöglicht einen Vergleich der Patientinnen mit einheitlichen Auswertungszeitpunkten ab Studienbeginn. 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 Patientinnen 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 beiden betrachteten Teilpopulationen (Frauen getrennt nach Menopausenstatus) 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):

- Neutropenie (zusammengesetzt aus den beiden PT: Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt)
- Infektionen (SOC)
- Diarrhoe (PT)
- Hepatische Ereignisse
- Venöse Thromboembolie
- Interstitielle Lungenerkrankung (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 (≥10% Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥5% Auftreten in mindestens einem der beiden Behandlungsarme in mindestens einer der Teilpopulationen), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (≥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 ≥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 monarchE 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 (38-41).

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 potenziell anfällig gegenüber Verzerrungsaspekten wird.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)

Die Patientinnen im vorliegenden AWG – adjuvante Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko – werden mit einem kurativen Ansatz behandelt, somit stellt ein Rezidiv grundsätzlich ein patientenrelevantes Ereignis dar, wie auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 07. Oktober 2020, sowie in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss der Ersteinreichung vom 20. Oktober 2022 bestätigte (30, 42).

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 auch 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 (erneute Operation, ggf. Strahlentherapie und eine weitere systemische Therapie) (13, 43, 44). Als Folge eines Wiederauftretens der Erkrankung kann sich der Gesundheitszustand verschlechtern und die Lebensqualität des Patienten kann beeinträchtigt sein (45-47). Daher sind alle Rezidivereignisse als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie monarchE wurde IDFS als primärer Endpunkt erhoben (48). 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 (10), 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 Karzinom (Nicht-Brustkrebs) und Tod jedweder Ursache. Eine separate Erhebung erfolgte in der monarchE-Studie für lokale und regionale Brustkrebsrezidive sowie für Fernrezidive. IDFS schließt duktale Carzinoma 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 (10).

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, 42, 49). 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 (10). 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. Fernmetastasierungrate korrelieren (13). Allgemein lässt sich

feststellen, dass das Risiko an Brustkrebs zu versterben umso höher ist, je früher ein Rezidiv auftritt (50). Zu dem kombinierten Endpunkt IDFS werden im vorliegenden Nutzenbewertungsfahren ergänzend auch die Teilkomponenten sowie zusätzlich 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 (13), stellen Fernmetastasen 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 Patienten und bei ca. 30% der Hochrisiko-Patienten Fernmetastasen auf (14, 51). Fernmetastasen können – entsprechend ihrer Lokalisation – zu belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Schmerzen oder Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei Metastasen des ZNS oder Dyspnoe bei Lungenmetastasen (13). 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. 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 (13, 14). Schließlich führt die metastasierte Erkrankung zu einer sich immer weiter verschlechternden Lebensqualität der Patienten (12, 52, 53) und nahezu immer zum Tod, 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 (10, 54). Je später der Übergang in eine palliative Therapiesituation – bedingt durch das Auftreten von Fernmetastasen – erfolgt, umso länger kann der Patient ein normales Leben führen und seine Lebensqualität erhalten. Zusätzlich wird im vorliegenden Nutzenbewertungsfahren 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 (55). Er gilt als ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz (55-57). Auch in der Indikation Brustkrebs wurde der EQ-5D bereits in Studien verwendet und validiert (58-61). 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 häufig sehr belastend ist (15, 16).

Da unter einer adjuvanten ET mit oder ohne Abemaciclib Fatigue auftreten kann, wurde in der Studie der FACIT-Fatigue-Fragebogen verwendet (62). Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei Krebspatienten entwickelt wurde (62, 63). 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 (64-68).

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 sind an einem HR-positiven frühen Mammakarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko erkrankt und erhalten daher eine endokrine Therapie in Kombination mit Abemaciclib (=erweitete endokrine Therapie). Je nach Menopausenstatus werden hierfür spezifisch wirkende Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) oder Antiöstrogene wie Tamoxifen eingesetzt (13, 14, 30). Aromatasehemmer stoppen die Östrogenbildung insbesondere 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 (32-34, 69). Das Antiöstrogen Tamoxifen blockiert die Wirkung des Östrogens auf die Tumorzellen, hat aber teilweise eine Östrogenwirkung und kann ebenso mit typischen Wechseljahrbeschwerden sowie mit einer Endometriumhyperplasie und selten auch mit Gebärmutterschleimhautkrebs einhergehen (35, 69).

Mit Hilfe des FACT-ES-Fragebogens lassen sich spezifische Symptome einer ET erfassen. Dieser Fragebogen wurde für die gemeinsame Anwendung mit FACT-B entwickelt (17). Für den Fragebogen FACT-ES wird eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität und gute psychometrische Eigenschaften zur Bewertung der Symptomatik bei Brustkrebspatienten beschrieben (70, 71).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der FACT-ES mit 19 Items, Version 4.0 verwendet (17). 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 insbesondere in dem nicht mehr kurativ zu behandelnden metastasierten Stadium eine große Bedeutung zugemessen (13, 14). 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 (72, 73). In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie monarchE 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 brustkrebsspezifisches 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 brustkrebsspezifische Modul BCS umfasst 10 brustkrebsspezifische Fragen (74).

Der FACT-B ist ein häufig genutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (18). Die in der Studie monarchE 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 (19-21) als auch der Einschätzung des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptierte (22-24).

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 (75). In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (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 (75). Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Ereignisse sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (76). 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 (73).

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß den Anforderungen der Formatvorlage und der im Studienprotokoll präspezifizierten (77) und im CSR beschriebenen (48) unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Letztere werden, über die Anforderungen der aktuellen Formatvorlage hinaus, aus Gründen der Transparenz sowie Konsistenz zur Ersteinreichung dargestellt. Sämtliche unerwünschte Ereignisseumfassen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- 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):
    - 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 ≥10% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥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 jeglicher Behandlung im Rahmen der Studie plus 30 Tage) durchgeführt. Die Bewertung unerwünschter Ereignisse erfolgt nach der oben genannten Methodik zu dichotomen Endpunkten.

Datenschnitt

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die finale OS-Analyse herangezogen. Hierbei handelt es sich um den Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer und Gegenstand der

Befristung dieser Nutzenbewertung. Falls aus der Darstellung von Datenschnitten zu früheren Zeitpunkten ein Informationsgewinn erwächst, wird dies in Abschnitt 4.3.1.2 begründet.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

[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.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] 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.

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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In der Studie monarchE 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 und Beschluss zur initialen Nutzenbewertung (30, 42)) 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 ausschließlich Frauen 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

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

[10] 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.
[11] 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.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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[16, 17, 18]

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

[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[16] 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.
[17] 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
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
monarchE (I3Y-MC-JPCF)	ja	ja	laufend	Die Behandlungsdauer mit Abemaciclib beträgt bis zu 2 Jahre	Abemaciclib (2 x täglich 150 mg) plus endokrine

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
				Es ist eine Beobachtungszeit von 10 Jahren vorgesehen, die Studie läuft noch. Bisherige Datenschnitte: • 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 • Zweite (interim) Analyse zum Gesamtüberleben am 01.07.2022 (2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) • Dritte (interim) Analyse zum Gesamtüberleben am 03.07.2023 (3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) • Finale Analyse zum Gesamtüberleben am 15.07.2025	Standard-therapie vs. endokrine Standard-therapie
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 Standard-therapie vs. endokrine Standard-therapie

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
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 Standard-therapie vs. endokrine Standard-therapie

IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 haben den Stand 01. Dezember 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: 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

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Am 01. Dezember 2025 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zbAM Abemaciclib durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese ergab insgesamt 588 Treffer. Nach Ausschluss von 70 Duplikaten wurden 518 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Auf Ebene der Abstracts wurden 506 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zwölf Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet und davon acht Volltexte eingeschlossen. Diesen liegt eine Studie zugrunde (Abbildung 1).

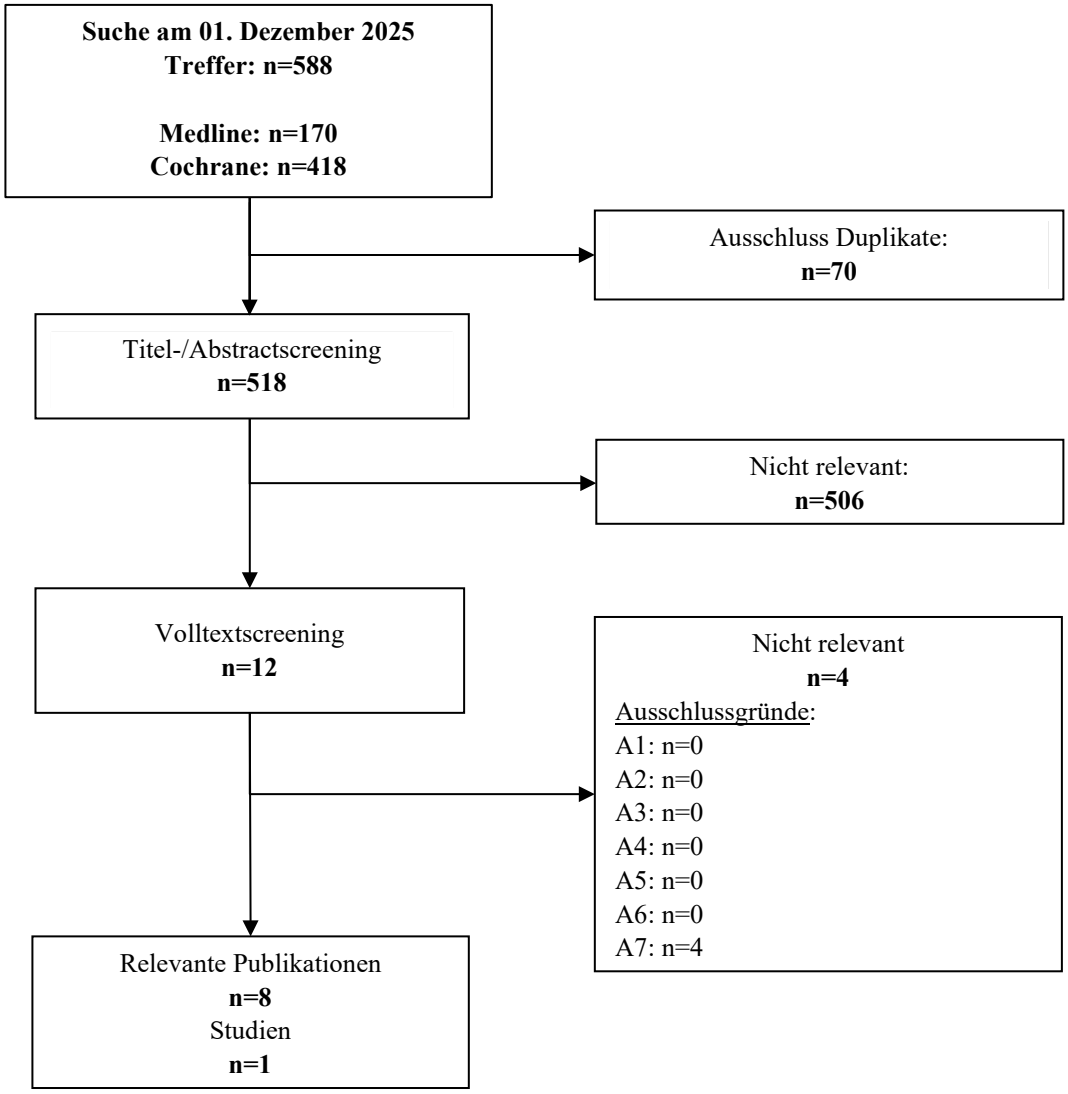


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
n: Anzahl Patienten

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der systematischen Literaturrecherche als relevant bewertet: Harbeck et al. 2021 (78), Johnston et al. 2020 (79), Martin et al. 2022 (80), Johnston et al. 2023 (81), Paluch-Shimon et al. 2023 (82), Tolaney et al. 2024 (83), Zhang et al. 2024 (84) und Johnston et al. 2025 (85).

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-8: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
monarchE (I3Y-MC-JPCF)	Clinicaltrials.gov: NCT03155997 (86) EU-CTR: 2016-004362-26 (87) CTIS : 2023-509671-17-00 (88)	ja	ja	laufend
ADAPTlate (WSG-AM11)	Clinicaltrials.gov: NCT04565054 (89) EU-CTR: 2019-001488-60 (90) CTIS: 2023-509242-35-00 (91)	ja	nein	laufend
POETIC-A (ICRCTSU/ 2019/10068)	Clinicaltrials.gov : NCT04584853 (92)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Suche in der Studienergebnisdatenbank der EMA ergab keine relevanten Treffer.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information ist der 01. Dezember 2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
monarchE (I3Y-MC-JPCF)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811) (93) IQWiG Nutzenbewertung (A22-51) (94) Beschlusstext (27) Tragende Gründe zum Beschluss (42)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Im Zuge der Suche auf der Internetseite des G-BA, welche die Suchtermini „MONARCH-E“, „MONARCHE“, „ADAPTlate“, „POETIC-A“ sowie die jeweiligen Studienidentifikationsnummern dieser Studien beinhaltete, konnte ein Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib im AWG identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die initiale Nutzenbewertung zu Abemaciclib im AWG (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811) mit Beschlussfassung vom 20. Oktober 2022. Der Beschluss ist befristet bis zum 01. Juli 2026.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information ist der 01. Dezember 2025.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
monarchE (I3Y-MC-JPCF)	ja	Ja	nein	ja (48)	ja (86-88)	ja (78-85)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
monarchE	RCT, multizentrisch, offen, parallel, Randomisierungs-verhältnis 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) Davon Kohorte 1: Abemaciclib+ endokrine Therapie; (n=2.555) endokrine Therapie (n=2.565)	Screening: 3-6 Monate Behandlung: 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. Nachbeobachtung: 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 - Finale IDFS-Analyse (nach 390 IDFS-Ereignissen) 08.07.2020 Von den Zulasssungsbehörden geforderter weiterer Datenschnitt	Start: 12.07.2017 Studienende: Studie läuft noch Insgesamt nahmen 611 Zentren in 38 Ländern teil	Primärer Endpunkt: Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) Sekundäre Endpunkte: Fernmetastasen-freies Überleben (DRFS), Gesamtüberleben Weitere Endpunkte: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				01.04.2021 (erste Interim-analyse zum Gesamtüberleben) - Zweite (interim) Analyse zum Gesamtüberleben: 01.07.2022 (2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) - Dritte (interim) Analyse zum Gesamtüberleben: 03.07.2023 (3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) - Finale Analyse zum Gesamtüberleben: 15.07.2025 (nach 650 entsprechenden Ereignissen) Basis für die Analysen des vorliegenden Dossiers ist die Analyse zum 03.07.2023 sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben zum 15.07.2025		

DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ggf.: Gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; n: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie	**Abemaciclib+ endokrine Therapie**	**Endokrine Therapie**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
monarchE	150 mg oral zweimal täglich, mind. 6 Stunden zwischen den Dosen Standard adjuvante endokrine Therapie	adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalen Standards (siehe folgende Tabelle)	Behandlung: 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. Nachbeobachtung: 30 Tage nach Behandlungsabbruch, danach alle 6 Monate bis zum Ende von Jahr 5, ab Jahr 6 einmal jährlich bis Jahr 10 oder Studienende.
mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Die in der Studie monarchE verabreichten endokrinen initialen Therapien bzw. sequenziellen Therapien stimmen aufgrund der Therapiemöglichkeiten der Prüfärzte nur teilweise mit der ZVT überein. Für das vorliegende Dossier werden daher für die jeweiligen Teilpopulationen der Studie monarchE (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.

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungszeiten (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 03. Juli 2023) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE

	Abemaciclib+ET1 (N=776)	**ET1 (N=729)**
Behandlungsdauer[2]		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib Median Q1-Q3	103,00 100,43 - 103,29	-
Behandlungsdauer mit ET Median Q1-Q3	103,00 102,29 - 103,43	103,00 102,00 - 103,43
Beobachtungsdauer nach Endpunkten[3]		
Gesamtüberleben[4]		
Q1 [95%-KI]	72,49 [72,13; 72,76]	72,23 [71,93; 72,53]
Median [95%-KI]	76,64 [75,55; 77,42]	76,08 [75,22; 77,16]
Q3 [95%-KI]	82,22 [81,53; 83,08]	83,08 [82,22; 83,67]
IDFS[4]		
Q1 [95%-KI]	72,56 [72,23; 72,89]	72,53 [72,13; 72,79]
Median [95%-KI]	76,64 [75,45; 77,46]	76,64 [75,68; 77,92]
Q3 [95%-KI]	82,22 [81,50; 83,08]	83,18 [82,59; 83,90]
EQ-5D VAS[5]		
Median (Min - Max)	36,20 (0,03 - 39,72)	36,16 (0,03 - 40,70)
Interquartilrange (Q1-Q3)	5,92 (30,94 - 36,85)	6,25 (30,51 - 36,76)
FACIT-Fatigue[5]		
Median (Min - Max)	36,16 (0,03 - 39,72)	36,15 (0,03 - 40,70)
Interquartilrange (Q1-Q3)	5,92 (30,90 - 36,82)	6,15 (30,58 - 36,72)
FACT-ES[5]		
Median (Min - Max)	36,20 (0,03 - 39,72)	36,16 (0,03 - 40,70)
Interquartilrange (Q1-Q3)	5,82 (31,04 - 36,85)	6,18 (30,58 - 36,76)
FACT-B[5]		
Median (Min - Max)	36,20 (0,03 - 39,72)	36,16 (0,03 - 40,70)
Interquartilrange (Q1-Q3)	5,82 (31,04 - 36,85)	6,12 (30,64 - 36,76)
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min - Max)	24,71 (1,02 - 84,00)	24,69 (1,02 - 90,94)
Interquartilrange (Q1-Q3)	0,23 (24,56 - 24,79)	0,33 (24,46 - 24,79)

	Abemaciclib+ET1 (N=776)	ET1 (N=729)
Datenschnitt: 15. Juli 2025, 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 5: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01. Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden. 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, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE

	Abemaciclib+ET[1] (N=1283)	ET[1] (N=1264)
Behandlungsdauer[2]		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib Median Q1-Q3	102,71 50,57 – 103,29	-
Behandlungsdauer mit ET Median Q1-Q3	103,00 102,00 – 103,57	103,00 102,29 – 103,43
Beobachtungsdauer nach Endpunkten[3]		
Gesamtüberleben[4]		
Q1 [95%-KI]	72,59 [72,33; 72,76]	72,53 [72,26; 72,76]
Median [95%-KI]	77,36 [76,57; 78,12]	77,72 [76,83; 78,35]
Q3 [95%-KI]	83,34 [82,75; 83,84]	83,34 [82,68; 83,80]
IDFS[4]		
Q1 [95%-KI]	72,56 [72,30; 72,72]	72,46 [72,13; 72,66]
Median [95%-KI]	77,29 [76,11; 78,05]	77,62 [76,64; 78,28]
Q3 [95%-KI]	83,21 [82,52; 83,77]	83,11 [82,45; 83,80]
EQ-5D VAS[5]		
Median (Min - Max)	36,23 (0,03 - 40,47)	36,16 (0,03 - 45,30)
Interquartilrange (Q1-Q3)	7,10 (29,72 - 36,82)	6,82 (29,97 - 36,79)
FACIT-Fatigue[5]		
Median (Min - Max)	36,16 (0,03 - 40,60)	36,16 (0,03 - 45,30)
Interquartilrange (Q-Q3)	7,86 (28,96 - 36,82)	6,99 (29,80 - 36,79)

	Abemaciclib+ET[1] (N=1283)	**ET[1] (N=1264)**
FACT-ES[5]		
Median (Min - Max)	36,23 (0,03 - 40,60)	36,20 (0,03 - 45,30)
Interquartilrange (Q1-Q3)	6,74 (30,08 - 36,82)	6,4664 (30,36 - 36,82)
FACT-B[5]		
Median (Min - Max)	36,23 (0,03 - 40,60)	36,20 (0,03 - 45,30)
Interquartilrange (Q1-Q3)	6,90 (29,92 - 36,82)	6,46 (30,35 - 36,81)
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min - Max)	24,69 (1,02 - 84,00)	24,69 (1,02 - 89,36)
Interquartilrange (Q1-Q3)	0,33 (24,49 - 24,82)	0,26 (24,53 - 24,79)

Datenschnitt: 15. Juli 2025, 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
5: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01. Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden.

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

	Abemaciclib+ET[1] (N=777)	**ET[1] (N=728)**	**Gesamt (N=1505)**
Alter, Jahre, n	777	728	1505
Mittelwert (SD)	43,0 (6,3)	43,1 (6,2)	43,1 (6,3)
Median (Min-Max)	44,0 (23-57)	44,0 (24-59)	44,0 (23-59)
Altersgruppen, n (%)	777	728	1505
<40 Jahre	196 (25,2)	199 (27,3)	395 (26,2)
≥40 bis <50 Jahre	459 (59,1)	423 (58,1)	882 (58,6)
≥50 bis <60 Jahre	122 (15,7)	106 (14,6)	228 (15,1)
<65 Jahre	777 (100,0)	728 (100,0)	1505 (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)

	Abemaciclib+ET[1] (N=777)	**ET[1] (N=728)**	**Gesamt (N=1505)**
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	765	716	1481
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	12 (1,6)	11 (1,5)	23 (1,6)
Asiatisch	273 (35,7)	243 (33,9)	516 (34,8)
Schwarz/afro-amerikanisch	10 (1,3)	14 (2,0)	24 (1,6)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
Weiß/kaukasisch	462 (60,4)	439 (61,3)	901 (60,8)
Multiple	8 (1,0)	8 (1,1)	16 (1,1)
Fehlend	12	12	24
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)[2]	66	49	115
Hispanisch/Latino	6 (9,1)	4 (8,2)	10 (8,7)
Nicht hispanisch/Latino	60 (90,9)	45 (91,8)	105 (91,3)
Fehlend	0	0	0
Region, n (%)	777	728	1505
Nordamerika / Europa	348 (44,8)	308 (42,3)	656 (43,6)
Asien	239 (30,8)	226 (31,0)	465 (30,9)
Andere	190 (24,5)	194 (26,6)	384 (25,5)
ECOG PS, n (%)	777	728	1505
0	686 (88,3)	648 (89,0)	1334 (88,6)
1	91 (11,7)	80 (11,0)	171 (11,4)
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	774	726	1500
Mittelwert (SD)	68,4 (15,5)	68,5 (16,3)	68,4 (15,9)
Median (Min-Max)	65,3 (40,0-165,2)	66,0 (38,0-153,2)	65,5 (38,0-165,2)
BMI (kg/m^2), n	761	721	1482
Mittelwert (SD)	25,9 (5,7)	25,9 (5,8)	25,9 (5,7)
Median (Min-Max)	24,9 (16,1-63,3)	24,6 (15,9-65,3)	24,8 (15,9-65,3)
< 18,5	23 (3,0)	22 (3,1)	45 (3,0)
≥ 18,5 bis < 25	361 (47,4)	352 (48,8)	713 (48,1)
≥ 25 bis < 30	232 (30,5)	203 (28,2)	435 (29,4)
≥ 30	145 (19,1)	144 (20,0)	289 (19,5)
Fehlend	16	7	23
Land, n (%)	777	728	1505
Argentinien	15 (1,9)	17 (2,3)	32 (2,1)
Australien	20 (2,6)	18 (2,5)	38 (2,5)
Belgien	8 (1,0)	8 (1,1)	16 (1,1)
Brasilien	32 (4,1)	41 (5,6)	73 (4,9)
China	60 (7,7)	49 (6,7)	109 (7,2)

	Abemaciclib+ET[1] (N=777)	**ET[1] (N=728)**	**Gesamt (N=1505)**
Dänemark	19 (2,4)	17 (2,3)	36 (2,4)
Deutschland	52 (6,7)	42 (5,8)	94 (6,2)
Finnland	14 (1,8)	18 (2,5)	32 (2,1)
Frankreich	33 (4,2)	38 (5,2)	71 (4,7)
Griechenland	20 (2,6)	20 (2,7)	40 (2,7)
Großbritannien	29 (3,7)	22 (3,0)	51 (3,4)
Hongkong	3 (0,4)	5 (0,7)	8 (0,5)
Indien	21 (2,7)	12 (1,6)	33 (2,2)
Israel	11 (1,4)	4 (0,5)	15 (1,0)
Italien	15 (1,9)	12 (1,6)	27 (1,8)
Japan	81 (10,4)	80 (11,0)	161 (10,7)
Kanada	6 (0,8)	5 (0,7)	11 (0,7)
Republik Korea	74 (9,5)	70 (9,6)	144 (9,6)
Mexiko	26 (3,3)	25 (3,4)	51 (3,4)
Neuseeland	2 (0,3)	3 (0,4)	5 (0,3)
Niederlande	0 (0,0)	3 (0,4)	3 (0,2)
Österreich	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,1)
Polen	15 (1,9)	12 (1,6)	27 (1,8)
Portugal	4 (0,5)	1 (0,1)	5 (0,3)
Puerto Rico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rumänien	8 (1,0)	8 (1,1)	16 (1,1)
Russland	20 (2,6)	22 (3,0)	42 (2,8)
Saudi-Arabien	1 (0,1)	2 (0,3)	3 (0,2)
Schweden	2 (0,3)	2 (0,3)	4 (0,3)
Singapur	2 (0,3)	7 (1,0)	9 (0,6)
Spanien	43 (5,5)	40 (5,5)	83 (5,5)
Südafrika	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
Taiwan	19 (2,4)	15 (2,1)	34 (2,3)
Tschechien	2 (0,3)	3 (0,4)	5 (0,3)
Türkei	37 (4,8)	33 (4,5)	70 (4,7)
Ukraine	10 (1,3)	13 (1,8)	23 (1,5)
Ungarn	5 (0,6)	11 (1,5)	16 (1,1)
USA	66 (8,5)	49 (6,7)	115 (7,6)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	777	728	1505
Adjuvante Chemotherapie	452 (58,2)	416 (57,1)	868 (57,7)
Neoadjuvante Chemotherapie	315 (40,5)	305 (41,9)	620 (41,2)
Keine Chemotherapie	10 (1,3)	7 (1,0)	17 (1,1)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)	777	728	1505
Aromatase-Inhibitor	224 (28,8)	194 (26,6)	418 (27,8)
Tamoxifen	553 (71,2)	534 (73,4)	1087 (72,2)

	Abemaciclib+ET[1] (N=777)	ET[1] (N=728)	Gesamt (N=1505)
Datenschnitt: 15. Juli 2025 ITT-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin. 2: Enthält nur Angaben der Zentren in USA, n ist die Anzahl der Patienten mit 'Hispanisch/Latino' oder 'Nicht hispanisch/Latino'. BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; m: Meter; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

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

	Abemaciclib+ET[1] (N = 1284)	ET[1] (N = 1263)	Gesamt (N = 2547)
Alter, Jahre, n	1284	1263	2547
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 (%)	1284	1263	2547
< 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)	936 (74,1)	1854 (72,8)
≥ 60 bis < 70 Jahre	468 (36,4)	450 (35,6)	918 (36,0)
≥ 65 Jahre	366 (28,5)	327 (25,9)	693 (27,2)
≥ 70 bis < 80 Jahre	132 (10,3)	151 (12,0)	283 (11,1)
≥ 80 Jahre	22 (1,7)	16 (1,3)	38 (1,5)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)	1271	1248	2519
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)	943 (75,6)	1901 (75,5)
Multiple	9 (0,7)	9 (0,7)	18 (0,7)
Fehlend	13	15	28
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)[2]	199	194	393
Hispanisch/Latino	16 (8,0)	21 (10,8)	37 (9,4)
Nicht hispanisch/Latino	183 (92,0)	173 (89,2)	356 (90,6)
Fehlend	3	3	6
Region, n (%)	1284	1263	2547
Nordamerika / Europa	679 (52,9)	648 (51,3)	1327 (52,1)

	Abemaciclib+ET[1] (N = 1284)	**ET[1] (N = 1263)**	**Gesamt (N = 2547)**
Asien	203 (15,8)	201 (15,9)	404 (15,9)
Andere	402 (31,3)	414 (32,8)	816 (32,0)
ECOG PS, n (%)	1284	1263	2547
0	1070 (83,3)	1019 (80,7)	2089 (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	1278	1260	2538
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	1254	1251	2505
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)	413 (33,0)	794 (31,7)
Fehlend	30	12	42
Land, n (%)	1284	1263	2547
Argentinien	44 (3,4)	27 (2,1)	71 (2,8)
Australien	48 (3,7)	53 (4,2)	101 (4,0)
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)	72 (5,7)	122 (4,8)
Finnland	26 (2,0)	23 (1,8)	49 (1,9)
Frankreich	31 (2,4)	37 (2,9)	68 (2,7)
Griechenland	35 (2,7)	35 (2,8)	70 (2,7)
Großbritannien	42 (3,3)	36 (2,9)	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 (6,7)	166 (6,5)
Kanada	11 (0,9)	3 (0,2)	14 (0,5)
Republik Korea	41 (3,2)	38 (3,0)	79 (3,1)
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)

	Abemaciclib+ET[1] (N = 1284)	**ET[1] (N = 1263)**	**Gesamt (N = 2547)**
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	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
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)	8 (0,6)	15 (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	202 (15,7)	197 (15,6)	399 (15,7)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	1284	1263	2547
Adjuvante Chemotherapie	785 (61,1)	767 (60,7)	1552 (60,9)
Neoadjuvante Chemotherapie	430 (33,5)	415 (32,9)	845 (33,2)
Keine Chemotherapie	69 (5,4)	81 (6,4)	150 (5,9)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)	1284	1263	2547
Aromatase-Inhibitor	1170 (91,1)	1131 (89,5)	2301 (90,3)
Tamoxifen	114 (8,9)	132 (10,5)	246 (9,7)

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
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'.
BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; m: Meter; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 4-17: Charakterisierung der (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen) Studienpopulation (Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – monarchE

	Abemaciclib+ET[1] (N = 777)	**ET[1] (N = 728)**	**Gesamt (N = 1505)**
Initiale pathologische Diagnose, n (%)			
Invasives duktales Karzinom	538 (69,2)	532 (73,1)	1070 (71,1)
Brustkrebs	137 (17,6)	115 (15,8)	252 (16,7)
Invasives lobuläres Karzinom der Brust	88 (11,3)	70 (9,6)	158 (10,5)

	Abemaciclib+ET[1] (N = 777)	**ET[1] (N = 728)**	**Gesamt (N = 1505)**
Muzinöses Karzinom	5 (0,6)	2 (0,3)	7 (0,5)
Invasives papilläres Karzinom	5 (0,6)	2 (0,3)	7 (0,5)
Inflammatorische Karzinom	2 (0,3)	1 (0,1)	3 (0,2)
Medulläres Karzinom der Brust	1 (0,1)	4 (0,5)	5 (0,3)
Tubuläres Karzinom der Brust	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
Morbus Paget der Brustwarze	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Metastasierter Brustkrebs	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie, n (%)	746	704	1450
< 20 mm	189 (24,3)	177 (24,3)	366 (24,3)
≥ 20 bis < 50 mm	386 (49,7)	365 (50,1)	751 (49,9)
≥ 50 mm	171 (22,0)	162 (22,3)	333 (22,1)
Fehlend	31 (4,0)	24 (3,3)	55 (3,7)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	759	719	1478
< 20 mm	205 (26,4)	188 (25,8)	393 (26,1)
≥ 20 bis < 50 mm	360 (46,3)	346 (47,5)	706 (46,9)
≥ 50 mm	194 (25,0)	185 (25,4)	379 (25,2)
Fehlend	18 (2,3)	9 (1,2)	27 (1,8)
Beteiligung von ipsilateralen, supraklavikulären, ipsilateralen infraklavikulären oder ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten bei der initialen Diagnose, n (%)			
Ja	137 (17,6)	140 (19,2)	277 (18,4)
Nein	639 (82,2)	586 (80,5)	1225 (81,4)
Fehlend	1 (0,1)	2 (0,3)	3 (0,2)
Bewertung der axillären Lymphknoten, n (%)			
Positiv	772 (99,4)	727 (99,9)	1499 (99,6)
Negativ	5 (0,6)	1 (0,1)	6 (0,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)			
0	5 (0,6)	1 (0,1)	6 (0,4)
1 - 3	264 (34,0)	268 (36,8)	532 (35,3)
4 - 9	354 (45,6)	325 (44,6)	679 (45,1)
≥ 10	154 (19,8)	134 (18,4)	288 (19,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	Abemaciclib+ET[1] (N = 777)	**ET[1] (N = 728)**	**Gesamt (N = 1505)**
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)			
G1 – differenziert	63 (8,1)	52 (7,1)	115 (7,6)
G2 – mäßig differenziert	349 (44,9)	323 (44,4)	672 (44,7)
G3 – schlecht differenziert	318 (40,9)	311 (42,7)	629 (41,8)
Gx – kann nicht bewertet werden	44 (5,7)	40 (5,5)	84 (5,6)
Fehlend	3 (0,4)	2 (0,3)	5 (0,3)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)			
Stadium IA	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Stadium IIA	79 (10,2)	77 (10,6)	156 (10,4)
Stadium IIB	73 (9,4)	93 (12,8)	166 (11,0)
Stadium IIIA	346 (44,5)	293 (40,2)	639 (42,5)
Stadium IIIB	22 (2,8)	19 (2,6)	41 (2,7)
Stadium IIIC	253 (32,6)	245 (33,7)	498 (33,1)
Fehlend	3 (0,4)	1 (0,1)	4 (0,3)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	771 (99,2)	726 (99,7)	1497 (99,5)
Negativ	4 (0,5)	2 (0,3)	6 (0,4)
Unbekannt	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	679 (87,4)	646 (88,7)	1325 (88,0)
Negativ	67 (8,6)	62 (8,5)	129 (8,6)
Unbekannt	8 (1,0)	8 (1,1)	16 (1,1)
Fehlend	23 (3,0)	12 (1,6)	35 (2,3)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)			
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Negativ	777 (100,0)	728 (100,0)	1505 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ki-67 Zentrallaborergebnisse des nicht behandelten Tumors, n (%)			
< 20%	246 (31,7)	249 (34,2)	495 (32,9)
≥ 20%	315 (40,5)	308 (42,3)	623 (41,4)
Fehlend	178 (22,9)	138 (19,0)	316 (21,0)
Nicht zutreffend	27 (3,5)	16 (2,2)	43 (2,9)
Nicht bewertbar	11 (1,4)	17 (2,3)	28 (1,9)

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin.

ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to treat; Ki67: Antigen Ki (Kiel)-67; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

	Abemaciclib+ET[1] (N=1284)	**ET[1] (N=1263)**	**Gesamt (N=2547)**
Initiale pathologische Diagnose, n (%)			
Invasives duktales Karzinom	840 (65,4)	830 (65,7)	1670 (65,6)
Brustkrebs	201 (15,7)	221 (17,5)	422 (16,6)
Invasives lobuläres Karzinom der Brust	208 (16,2)	185 (14,6)	393 (15,4)
Muzinöses Karzinom	15 (1,2)	5 (0,4)	20 (0,8)
Invasives papilläres Karzinom	7 (0,5)	9 (0,7)	16 (0,6)
Inflammatorische 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 (%)	1230	1204	2434
< 20 mm	361 (28,1)	345 (27,3)	706 (27,7)
≥ 20 bis < 50 mm	658 (51,2)	685 (54,2)	1343 (52,7)
≥ 50 mm	211 (16,4)	174 (13,8)	385 (15,1)
Fehlend	54 (4,2)	59 (4,7)	113 (4,4)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	1267	1251	2518
< 20 mm	332 (25,9)	333 (26,4)	665 (26,1)
≥ 20 bis < 50 mm	646 (50,3)	653 (51,7)	1299 (51,0)
≥ 50 mm	289 (22,5)	265 (21,0)	554 (21,8)
Fehlend	17 (1,3)	12 (1,0)	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 (18,5)
Nein	1063 (82,8)	1010 (80,0)	2073 (81,4)
Fehlend	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Bewertung der axillären Lymphknoten, n (%)			
Positiv	1284 (100,0)	1258 (99,6)	2542 (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)

	Abemaciclib+ET[1] (N=1284)	**ET[1] (N=1263)**	**Gesamt (N=2547)**
4 - 9	548 (42,7)	543 (43,0)	1091 (42,8)
≥ 10	309 (24,1)	302 (23,9)	611 (24,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)			
G1 - differenziert	91 (7,1)	93 (7,4)	184 (7,2)
G2 – mäßig differenziert	613 (47,7)	601 (47,6)	1214 (47,7)
G3 – schlecht differenziert	528 (41,1)	505 (40,0)	1033 (40,6)
Gx – kann nicht bewertet werden	50 (3,9)	60 (4,8)	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)	478 (37,8)	947 (37,2)
Fehlend	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	1278 (99,5)	1250 (99,0)	2528 (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	1089 (84,8)	1066 (84,4)	2155 (84,6)
Negativ	157 (12,2)	168 (13,3)	325 (12,8)
Unbekannt	10 (0,8)	7 (0,6)	17 (0,7)
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	1284 (100,0)	1262 (99,9)	2546 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ki-67 Zentrallaborergebnisse vor Behandlung, n (%)			
< 20%	506 (39,4)	506 (40,1)	1012 (39,7)
≥ 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)

	Abemaciclib+ET[1] (N=1284)	ET[1] (N=1263)	Gesamt (N=2547)
Datenschnitt: 15. Juli 2025 ITT-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen. ET: Endokrine Therapie; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ITT: Intention to treat; Ki67: Antigen Ki (Kiel)-67; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studienbeschreibung

Die zulassungsbegründende Studie monarchE ist eine internationale, 1:1 randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib bei Patienten mit nodal-positivem, frühem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv waren dabei definiert als Patienten mit ≥4 positiven ALN oder mit 1-3 positiven ALN bei zusätzlichem Vorliegen entweder eines Grad 3-Tumors und/oder einer Tumorgröße von ≥5 cm (Kohorte 1) (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose) (48). Neben den in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten, wurden zudem Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen, deren Einstufung als Patienten mit hohem Rezidivrisiko auf Basis des Proliferationsmarkers Ki-67 vorgenommen wurde. Die zugrundeliegende Definition als Hochrisikopatienten für Kohorte 2 umfasste das Vorliegen von 1-3 pALN bei Ki-67-Werten des Tumorgewebes von mindestens 20%, Tumorgröße <5 cm und G1-2.

Da die Zulassungspopulation die in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten nicht umfasst, wird die Kohorte 2 der Studie monarchE nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Randomisierung in der Studie monarchE 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 2x150 mg/Tag. Zusätzlich erhielten die Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie.

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

Patientencharakteristika

Prämenopausal

In der Population der prämenopausalen Frauen werden 777 Patientinnen im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und 728 Patientinnen im endokrine Therapie-Arm betrachtet.

Das mediane Alter lag bei 44 Jahren in beiden Armen. Die ethnische Zugehörigkeit war bei etwa 61% kaukasisch und ca. 44% der Patientinnen waren aus der Region Nordamerika/Europa. Mit etwa 89% 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/m^2.

Die initiale pathologische Diagnose der prämenopausalen Patientinnen in der ITT-Population (Kohorte 1) war etwa bei 71% ein invasives duktales Karzinom und bei 17% Brustkrebs (nicht näher spezifiziert). Bei etwa 50% 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 47% 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 als positiv bewertete ALN. Bei etwa 35% wurden 1-3 positive Lymphknoten festgestellt, während bei 45% 4-9 und bei 19% mindestens 10 positive Lymphknoten festgestellt wurden.

Das histopathologische Grading bei Diagnose war bei etwa 45% der Patientinnen G2 – mäßig differenziert. Beim Großteil der Patientinnen wurde Tumorstadium IIIA (43%) oder Stadium IIIC (33%) diagnostiziert. Der Östrogenrezeptorstatus war mit Ausnahme eines kleinen Anteils von weniger als 1% bei allen Patientinnen positiv. Der Progesteron-rezeptorstatus war bei etwa 88% positiv. Alle Patientinnen hatten einen negativen HER2-Status.

Der Anteil an Patienten mit mindestens 20% Ki67-positiven Tumorzellen im Tumorgewebe lag bei 41%.

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

Tabelle 4-17).

Die Dauer der ET unterschied sich kaum zwischen den Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von 103 Wochen in beiden Behandlungsarmen) und glich zudem der Behandlungsdauer mit Abemaciclib im entsprechenden Behandlungsarm (103 Wochen).

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 für die Endpunkte Gesamtüberleben und IDFS mit etwa 10 Monaten extrem klein im Verhältnis zum Median, welcher etwa bei 76 Monaten lag. Der Quartilsabstand der Beobachtungsdauer war auch für alle weiteren Endpunkte um ein Vielfaches kleiner als deren zugehöriger Median.

Postmenopausal

In der Population der postmenopausalen Frauen werden 1.284 Patientinnen im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm und 1.263 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/m^2.

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 als 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 – mäßig differenziert. 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. 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 4-18).

Die Dauer der endokrinen Therapie unterschied sich im Median nicht zwischen den Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von jeweils 103,00 Wochen) und glich zudem der Behandlungsdauer mit Abemaciclib im entsprechenden Behandlungsarm (102,71 Wochen).

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 für die Endpunkte Gesamtüberleben und IDFS mit etwa 10 Monaten extrem klein im Verhältnis zum Median, welcher etwa bei 77 Monaten lag. Der Quartilsabstand der Beobachtungsdauer war auch für alle weiteren Endpunkte um ein Vielfaches kleiner als deren zugehöriger Median.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Abemaciclib herangezogenen Studie monarchE 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 monarchE 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 (95). 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% HR-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 HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ zu erfassen (11). Die Studie ermöglicht zudem Aussagen zu entsprechenden demografischen Angaben und Therapiemodalitäten spezifisch innerhalb einer Hochrisikopopulation, wie sie in die Studie monarchE 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 monarchE über alle Teilpopulationen ein mittleres Alter von 54,6 Jahren zu Baseline. Das im Report der AGO-Kommission berichtete mittlere Alter von 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 monarchE 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 etwas eingeschränkten körperlichen Aktivität mit Fähigkeit, einer sitzenden Tätigkeit nachzugehen. 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 monarchE 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 monarchE, die nur Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko einschloss, wiesen dementsprechend überwiegend einen Tumor des UICC-Stadiums IIIA (39,3%) oder IIIC auf (36,1%).

Bezüglich des histopathologischen Gradings nach Bloom-Richardson-Elston bei Diagnosestellung ergeben sich Unterschiede zwischen der deutschen Versorgungsrealität und der Population der Studie monarchE, die ebenfalls darauf zurückzuführen sind, dass monarchE nur Hochrisiko-Patienten einschloss. So wiesen 7,4% der Studienpopulation eine Einstufung in G1 auf, 46,6% in G2 sowie 41,0% in G3. 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 bei 47,5% der Patienten eine Tumorgröße von <20 mm, bei 43,1% der Patienten wiesen eine Tumorgröße von

20-50 mm und bei 8% der Patienten einen Tumor von >50 mm. In der Studie monarchE fanden sich erwartungsgemäß insgesamt häufiger größere Tumoren: bei 26,0% der Patienten <20 mm, bei 49,7% 20-50 mm und bei 23,0% >50 mm. Zwar wurden im Rahmen der ADELPHI-Studie andere Trennpunkte definiert, die ermittelten Tumorgrößen sind jedoch weitgehend im Einklang mit den Häufigkeiten in der Studie monarchE (2% <10 mm, 66% 10-30 mm, 28% 31-50 mm und 4% >50 cm). Von den Hochrisikopatienten in der ADELPHI-Studie erhielten 18,6% eine neoadjuvante Chemotherapie und 82,4% eine adjuvante Chemotherapie. In der Studie monarchE betrug der Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie 35,2% und der Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 60,3%.

Insgesamt zeigen sich zwischen dem deutschen Versorgungsalltag und der Studienpopulation der Studie monarchE für die meisten Parameter nur geringfügige Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Baseline; die größeren Unterschiede sind auf die Hochrisiko-Situation der Patienten in der Studie monarchE zurückzuführen. 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 aufgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, wurde in der Konsequenz aus der Studienpopulation der Studie monarchE 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 Patientinnen 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 ET auf den deutschen Versorgungkontext 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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
monarchE	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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 Behandler 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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität[a]	Morbidität[b]	Gesundheits-zustand, Symptomatik[c]	Gesundheits-bezogene Lebensqualität[d]	Unerwünschte Ereignisse
monarchE	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

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 drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. *Ereigniszeitanalyse* Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Sofern kein Todesfall dokumentiert wurde, wurde die Gesamtüberlebenszeit der Patienten zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem die Patientin nachweislich am Leben war, zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. *Sterberate* Für die Raten des Gesamtüberlebens werden zusätzlich binäre Analysen durchgeführt und dargestellt. Dazu wird das relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) (mit 95%-KI) und die zugehörigen p-Werten nach der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik berechnet. *Datenschnitt* Es wurde der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 15.07.2025 analysiert. Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.07.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen.
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 4-22: 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird auf Basis der Kohorte 1 der ITT-Population analysiert. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

Population	Abemaciclib+ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	Abemaciclib+ET vs. ET[3] HR [95% KI] p-Wert[1]
Gesamtüberleben					
Prämenopausal	65/777 (8,4)	NE [NE; NE]	90/728 (12,4)	NE [90,87; NE]	0,65 [0,47; 0,90] 0,0078
Postmenopausal	175/1284 (13,6)	NE [NE; NE]	208/1263 (16,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,68; 1,02] 0,0811

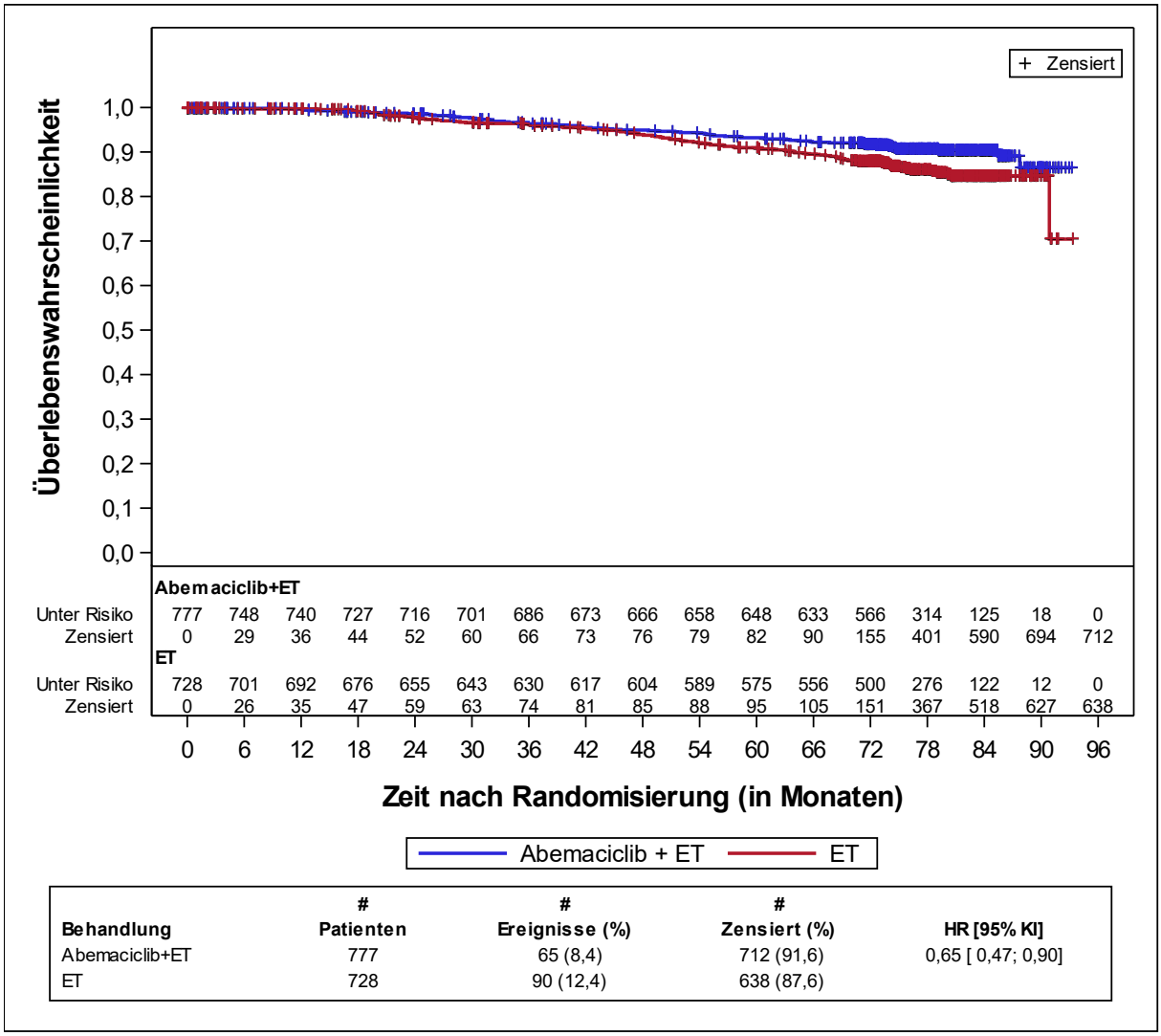
Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.
ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat;
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für das Gesamtüberleben zeigt sich unter der Kombinationstherapie mit Abemaciclib ein im Vergleich zum Behandlungsarm mit ET reduziertes Risiko für Tod jeglicher Ursache.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied mit HR = 0,65 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,90], 0,0078). Das Risiko für Tod jeglicher Ursache ist um mehr als ein Drittel reduziert.

Für postmenopausale Patientinnen war der numerische Unterschied zwischen Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit HR=0,84 ([95%-KI], p-Wert: [0,68; 1,02], 0,0811) nicht statistisch signifikant. Es zeichnete sich aber eine Tendenz zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib ab.

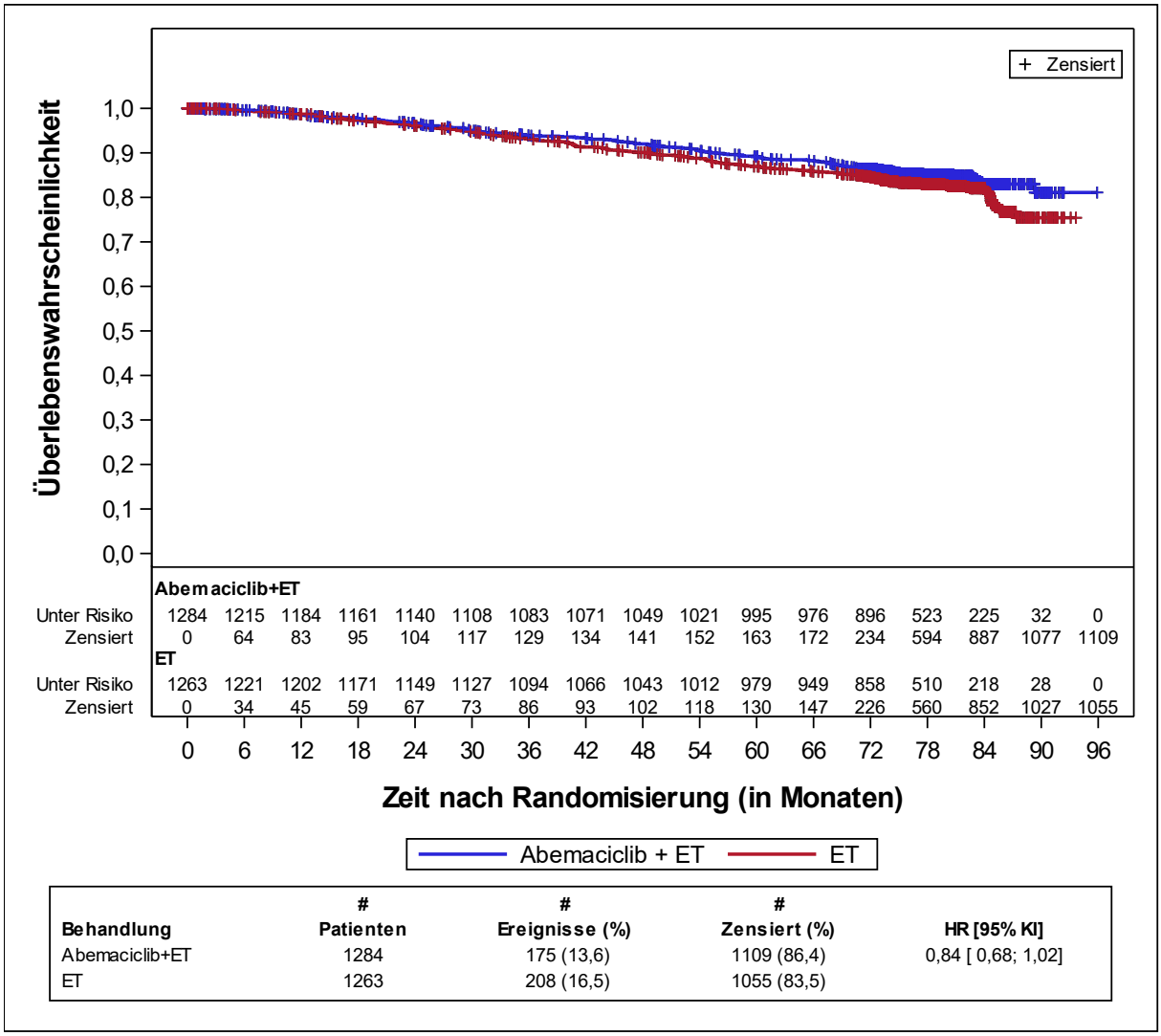
Aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen kann die mediane Überlebensdauer für keine der Teilpopulationen berechnet werden.



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	777	65 (8,4)	712 (91,6)	0,65 [0,47; 0,90]
ET	728	90 (12,4)	638 (87,6)	

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	1284	175 (13,6)	1109 (86,4)	0,84 [0,68; 1,02]
ET	1263	208 (16,5)	1055 (83,5)	

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)
ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patientinnen

Sterberate

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Sterberate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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
Tod jeglicher Ursache					
Prämenopausal	65/777 (8,4)	90/728 (12,4)	0,68 [0,50; 0,92] 0,0114[2]	0,65 [0,46; 0,91] 0,0108[3]	-4,0 [-7,1; -0,9] 0,0108[3]
Postmenopausal	175/1284 (13,6)	208/1263 (16,5)	0,83 [0,69; 1,00] 0,0455[2]	0,80 [0,64; 1,00] 0,0450[3]	-2,8 [-5,6; -0,1] 0,0450[3]

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
Datenschnitt: 15. Juli 2025 ITT-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test. ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival); 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					

Die binären Analysen zur Sterberate zeigten konsistente Ergebnisse zu den oben dargestellten Ereigniszeitanalysen. Der Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Abemaciclib wurde somit über einen langen Beobachtungszeitraum bestätigt.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache war signifikant niedriger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit einem RR=0,68 ([95%-KI], p-Wert: [0,50; 0,92], 0,0114).

Auch für postmenopausale Patientinnen ist das Risiko unter der Behandlung mit Abemaciclib aus jeglicher Ursache zu versterben signifikant geringer mit einem RR=0,83 ([95%-KI], p-Wert: [0,69; 1,00], 0,0455).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (73) und G-BA (37) bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation; die zugehörigen Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Invasives krankheitsfreies Überleben – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	Das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) war primärer Endpunkt der Studie. *Ereigniszeitanalyse* 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. 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. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. *Zensierung* Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein IDFS-Ereignis hatten oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem bekannt war, dass sie ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung zensiert. *IDFS-Rezidivrate* Für die Raten des IDFS insgesamt sowie für die der Einzelkomponenten werden zusätzlich binäre Analysen durchgeführt und 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. *Datenschnitt* Es wurde der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 15.07.2025 analysiert. Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.07.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen

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

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt IDFS wird auf Basis der Kohorte 1 innerhalb der ITT-Population analysiert. IDFS war primärer Endpunkt der Studie monarchE. 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 Invasives krankheitsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für IDFS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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 insgesamt					
Prämenopausal	140/777 (18,0)	NE [NE; NE]	206/728 (28,3)	NE [NE; NE]	0,58 [0,47; 0,72] <,0001
Postmenopausal	286/1284 (22,3)	NE [NE; NE]	370/1263 (29,3)	NE [NE; NE]	0,75 [0,64; 0,87] 0,0002
Ergänzende Darstellung der Einzelkomponenten des IDFS					
lokales Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	9/777 (1,2)	NE [NE; NE]	17/728 (2,3)	NE [NE; NE]	0,46 [0,20; 1,02] 0,0507
Postmenopausal	23/1284 (1,8)	NE [NE; NE]	33/1263 (2,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,40; 1,15] 0,1475
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	6/777 (0,8)	NE [NE; NE]	8/728 (1,1)	NE [NE; NE]	0,64 [0,22; 1,84] 0,4008
Postmenopausal	19/1284 (1,5)	NE [NE; NE]	22/1263 (1,7)	NE [NE; NE]	0,83 [0,45; 1,54] 0,5611
Fernrezidiv					
Prämenopausal	112/777 (14,4)	NE [NE; NE]	164/728 (22,5)	NE [NE; NE]	0,58 [0,46; 0,74] <,0001
Postmenopausal	175/1284 (13,6)	NE [NE; NE]	255/1263 (20,2)	NE [NE; NE]	0,66 [0,55; 0,80] <,0001
Tod jeglicher Ursache					
Prämenopausal	1/777 (0,1)	NE [NE; NE]	5/728 (0,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,44] 0,0637
Postmenopausal	42/1284 (3,3)	NE [NE; NE]	25/1263 (2,0)	NE [NE; NE]	1,61 [0,98; 2,64] 0,0573
kontralateraler invasiver Brustkrebs					
Prämenopausal	6/777 (0,8)	NE [NE; NE]	11/728 (1,5)	NE [NE; NE]	0,46 [0,17; 1,24] 0,1171

Population	Abemaciclib+ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	Abemaciclib+ET vs. ET[3] HR [95% KI] p-Wert[1]
Postmenopausal	6/1284 (0,5)	NE [NE; NE]	9/1263 (0,7)	NE [NE; NE]	0,65 [0,23; 1,82] 0,4052
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)					
Prämenopausal	8/777 (1,0)	NE [NE; NE]	7/728 (1,0)	NE [NE; NE]	0,98 [0,35; 2,70] 0,9676
Postmenopausal	29/1284 (2,3)	NE [NE; NE]	32/1263 (2,5)	NE [NE; NE]	0,88 [0,53; 1,45] 0,6084

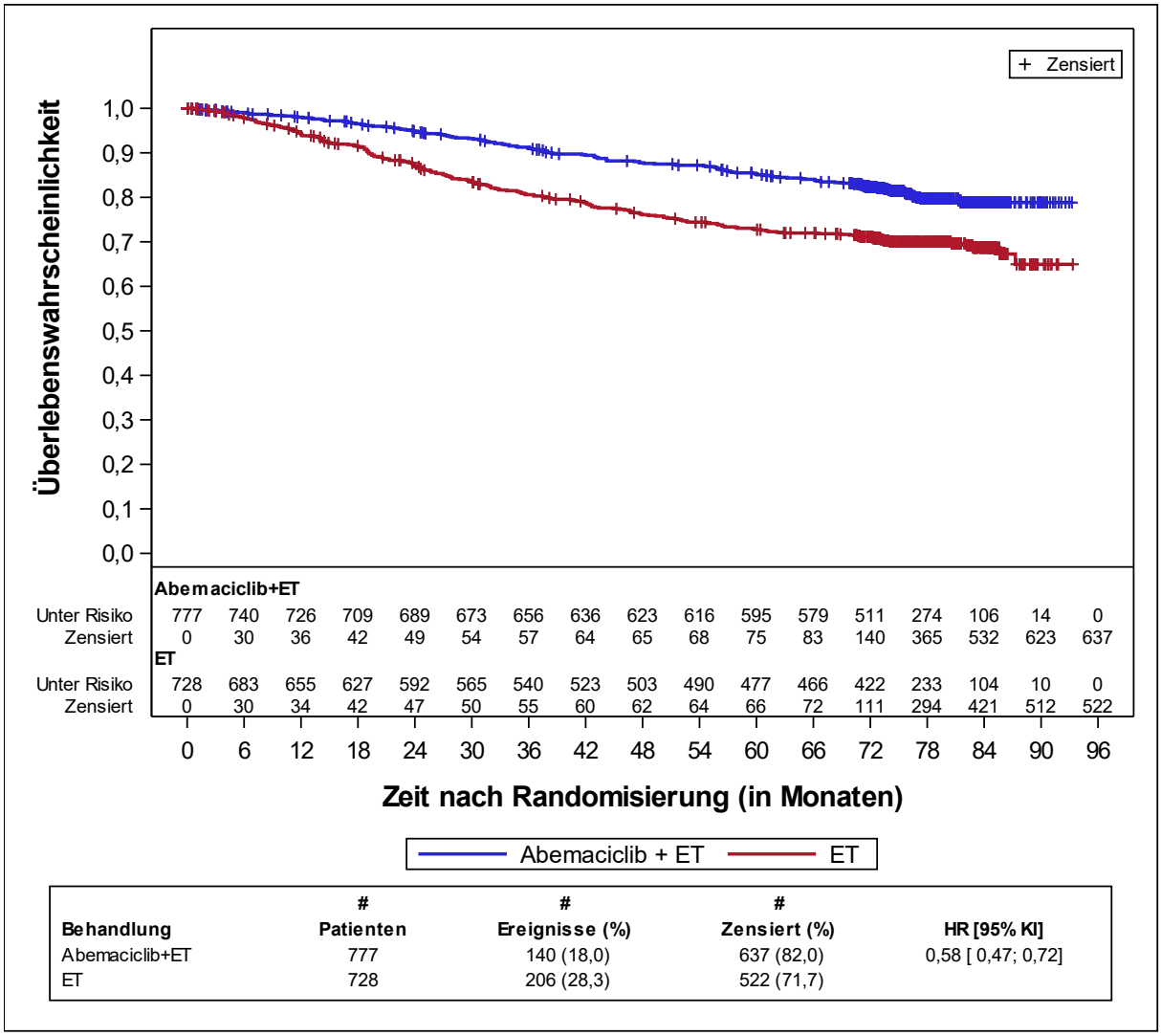
Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.

ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival); 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 ET.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein signifikanter Unterschied mit HR=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,72], <0,0001). Das Risiko für ein Rezidiv (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Karzinom ausgenommen Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache) ist um 42% verringert.

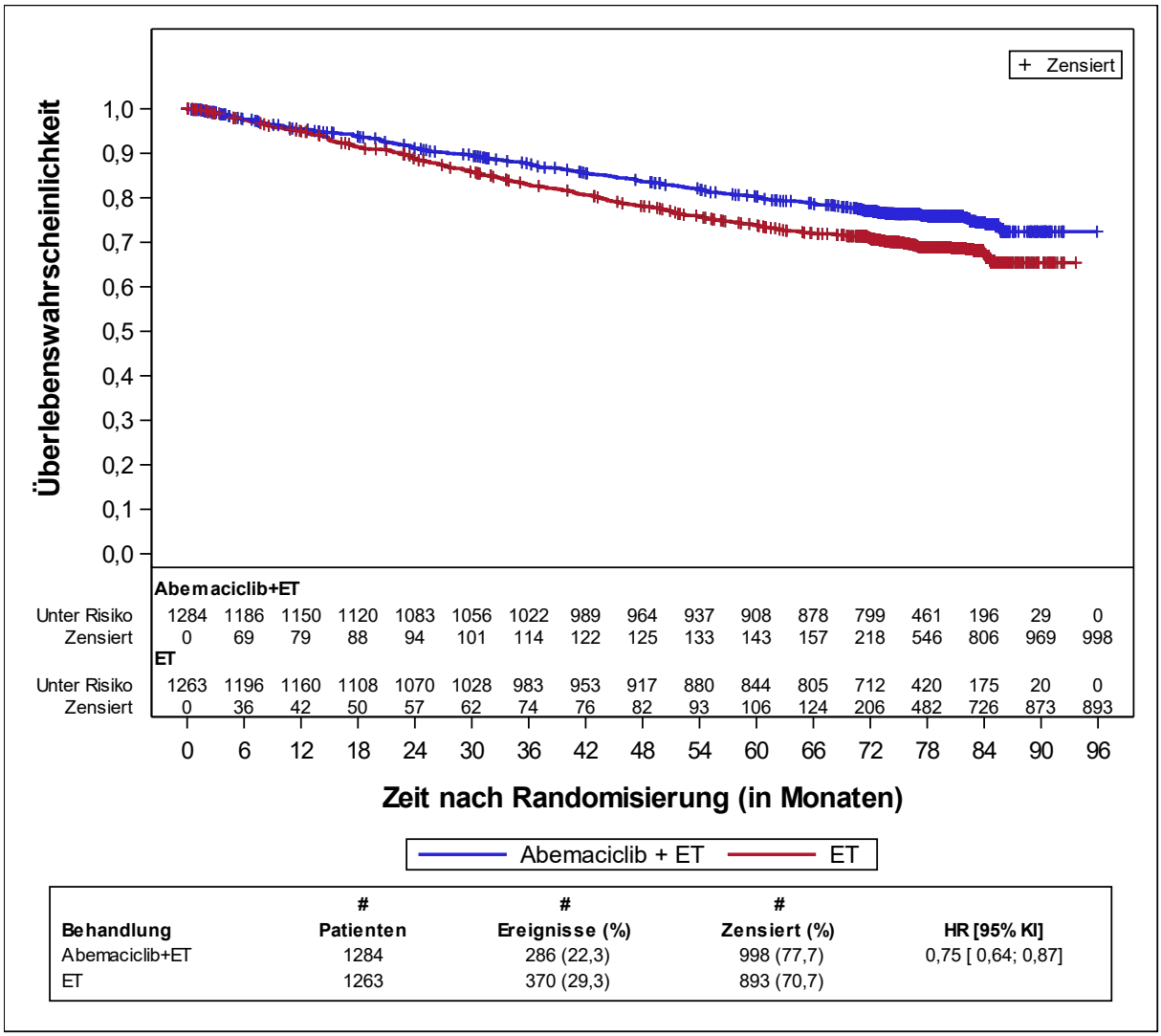
Für postmenopausale Patientinnen war die Zeit bis zum Rezidiv ebenfalls signifikant länger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm als im endokrine Therapie-Arm mit HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,64; 0,87], 0,0002), entsprechend einem um 25% reduzierten Risiko.



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	777	140 (18,0)	637 (82,0)	0,58 [0,47; 0,72]
ET	728	206 (28,3)	522 (71,7)	

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	1284	286 (22,3)	998 (77,7)	0,75 [0,64; 0,87]
ET	1263	370 (29,3)	893 (70,7)	

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für IDFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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

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

IDFS-Rezidivrate

Tabelle 4-28: Ergebnisse für IDFS-Rezidivrate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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	140/777 (18,0)	206/728 (28,3)	0,64 [0,53; 0,77] <,0001[2]	0,56 [0,44; 0,71] <,0001[3]	-10,3 [-14,5; -6,0] <,0001[3]
Postmenopausal	286/1284 (22,3)	370/1263 (29,3)	0,76 [0,67; 0,87] <,0001[2]	0,69 [0,58; 0,83] <,0001[3]	-7,0 [-10,4; -3,6] <,0001[3]
Ergänzende Darstellung der Einzelkomponenten des IDFS					
lokales Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	9/777 (1,2)	17/728 (2,3)	0,50 [0,22; 1,11] 0,0865[2]	0,49 [0,22; 1,11] 0,0799[3]	-1,2 [-2,5; 0,2] 0,0799[3]
Postmenopausal	23/1284 (1,8)	33/1263 (2,6)	0,69 [0,40; 1,16] 0,1601[2]	0,68 [0,40; 1,16] 0,1575[3]	-0,8 [-2,0; 0,3] 0,1575[3]
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv					
Prämenopausal	6/777 (0,8)	8/728 (1,1)	0,70 [0,25; 2,02] 0,5116[2]	0,70 [0,24; 2,03] 0,5094[3]	-0,3 [-1,3; 0,6] 0,5094[3]
Postmenopausal	19/1284 (1,5)	22/1263 (1,7)	0,85 [0,46; 1,56] 0,5996[2]	0,85 [0,46; 1,57] 0,5992[3]	-0,3 [-1,2; 0,7] 0,5992[3]
Fernrezidiv					
Prämenopausal	112/777 (14,4)	164/728 (22,5)	0,64 [0,51; 0,80] <,0001[2]	0,58 [0,44; 0,76] <,0001[3]	-8,1 [-12,0; -4,2] <,0001[3]
Postmenopausal	175/1284 (13,6)	255/1263 (20,2)	0,68 [0,57; 0,80] <,0001[2]	0,62 [0,51; 0,77] <,0001[3]	-6,6 [-9,5; -3,7] <,0001[3]
Tod jeglicher Ursache					
Prämenopausal	1/777 (0,1)	5/728 (0,7)	0,19 [0,02; 1,60] 0,1259[2]	0,19 [0,02; 1,60] 0,1132[4]	-0,6 [-1,2; 0,1] 0,1132[4]
Postmenopausal	42/1284 (3,3)	25/1263 (2,0)	1,65 [1,01; 2,69] 0,0441[2]	1,67 [1,01; 2,76] 0,0417[3]	1,3 [0,1; 2,5] 0,0417[3]
kontralateraler invasiver Brustkrebs					
Prämenopausal	6/777 (0,8)	11/728 (1,5)	0,51 [0,19; 1,37] 0,1837[2]	0,51 [0,19; 1,38] 0,1753[3]	-0,7 [-1,8; 0,3] 0,1753[3]

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
Postmenopausal	6/1284 (0,5)	9/1263 (0,7)	0,66 [0,23; 1,84] 0,4220[2]	0,65 [0,23; 1,84] 0,4185[3]	-0,2 [-0,8; 0,3] 0,4185[3]
Sekundäres Karzinom (kein Brustkrebs)					
Prämenopausal	8/777 (1,0)	7/728 (1,0)	1,07 [0,39; 2,94] 0,8943[2]	1,07 [0,39; 2,97] 0,8943[3]	0,1 [-0,9; 1,1] 0,8943[3]
Postmenopausal	29/1284 (2,3)	32/1263 (2,5)	0,89 [0,54; 1,46] 0,6500[2]	0,89 [0,53; 1,48] 0,6498[3]	-0,3 [-1,5; 0,9] 0,6498[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; 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 IDFS-Rezidivrate zeigten durchweg konsistente Ergebnisse zu den oben dargestellten Ereigniszeitanalysen. Der deutliche Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Abemaciclib wurde somit über einen langen Beobachtungszeitraum bestätigt.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen mit Rezidiv war signifikant niedriger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit einem RR=0,64 ([95%-KI], p-Wert: [0,53; 0,77], <0,0001).

Die Raten der Patientinnen mit Rezidiv waren auch für postmenopausale Patientinnen signifikant niedriger unter der Behandlung mit Abemaciclib mit einem RR=0,76 ([95%-KI], p-Wert: [0,67; 0,87], <0,0001).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (73) und G-BA (37) 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 monarchE. 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 Karzinome (kein Brustkrebs).

Zum Nachweis des Auftretens von Rezidiven sieht das Studienprotokoll die Möglichkeit eines bildgebenden Verfahrens sowie einer Biopsie 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 Versorgung 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	Das fernmetastasenfreie Überleben (DRFS) war sekundärer Endpunkt der Studie. *Ereigniszeitanalyse* Das DRFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache. Für das DRFS wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis betrachtet. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Der Behandlungsunterschied wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. *Zensierung* 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 ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung zensiert. *DRFS-Rezidivrate* Für die Raten des DRFS-Ereignisses werden zusätzlich binäre Analysen durchgeführt und 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. *Datenschnitt* Es wurde der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 15.07.2025 analysiert. Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.07.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die ITT-Population (Kohorte 1) herangezogen.

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 4-30: 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
monarchE	Niedrig	Nein	ja	Ja	Ja	Niedrig

DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt DRFS wird auf Basis der Kohorte 1 der ITT-Population analysiert. DRFS war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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 Fernmetastasenfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für DRFS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

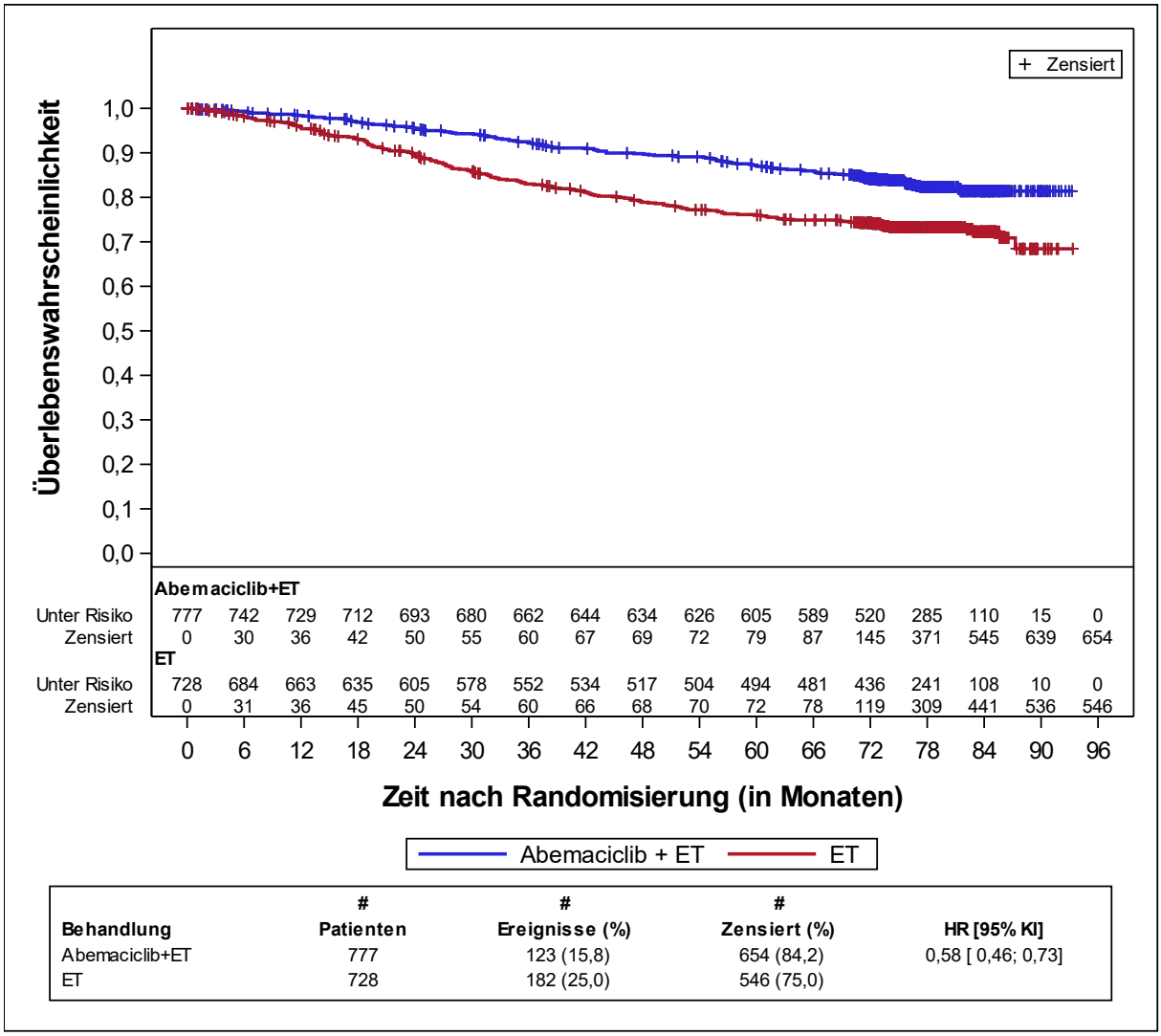
Population	Abemaciclib+ET[3]		ET[3]		Abemaciclib+ET vs. ET[3]
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[1]
DRFS					
Prämenopausal	123/777 (15,8)	NE [NE; NE]	182/728 (25,0)	NE [NE; NE]	0,58 [0,46; 0,73] <,0001
Postmenopausal	249/1284 (19,4)	NE [NE; NE]	323/1263 (25,6)	NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,88] 0,0006

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.
ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; HR: Hazard Ratio; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben (distant relapse-free survival); 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

Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant länger als im Behandlungsarm mit ET.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied mit HR=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,46; 0,73], <0,0001). Das Risiko für ein DRFS-Ereignis (also das Auftreten von Fernmetastasen oder Tod) ist demnach um 42% reduziert.

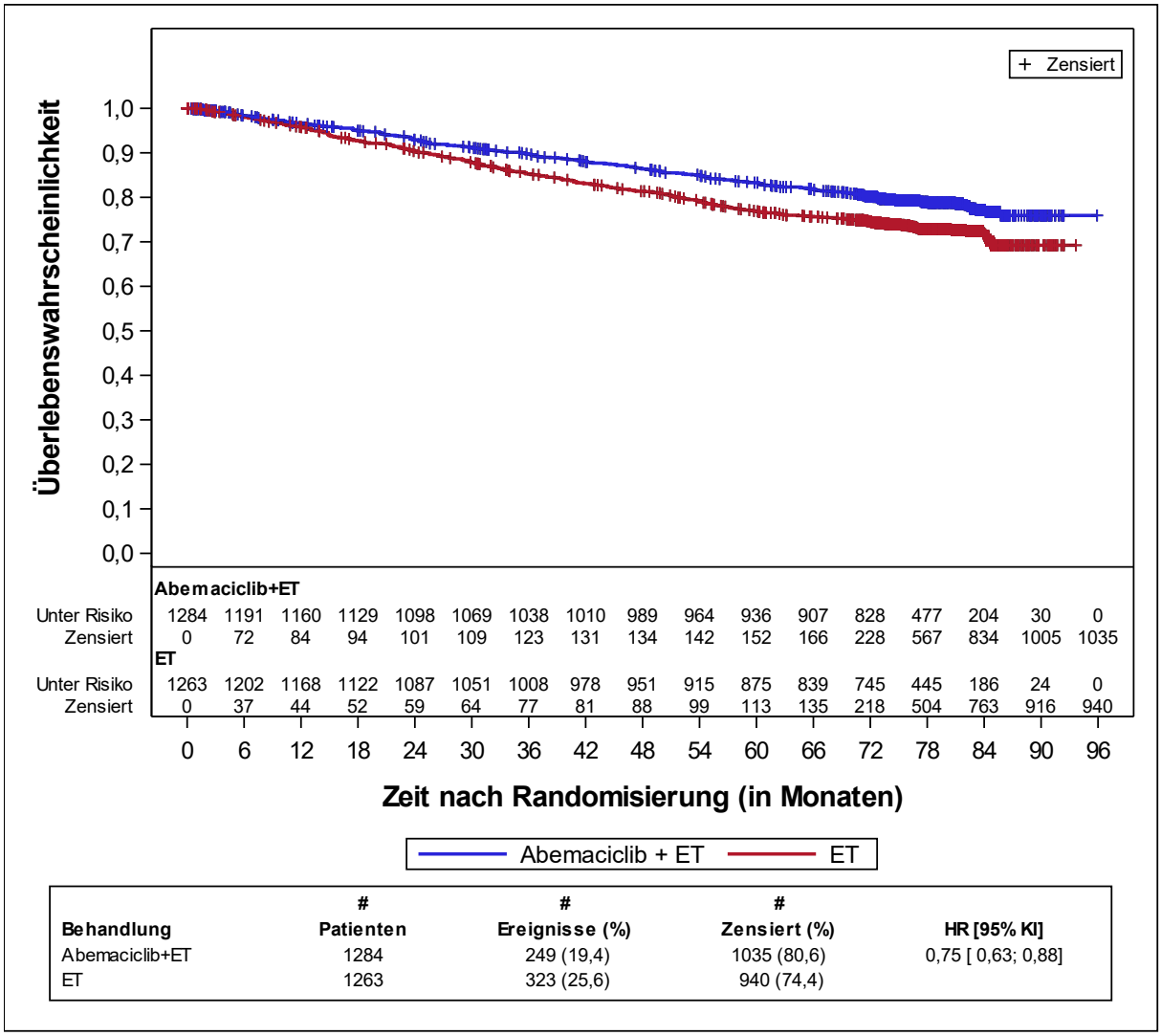
Für postmenopausale Patientinnen war die Zeit bis zum Fernrezidiv oder Tod ebenfalls signifikant länger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm als im endokrine Therapie-Arm mit HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,63; 0,88], 0,0006), was einem um 25% reduzierten Risiko entspricht.



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	777	123 (15,8)	654 (84,2)	0,58 [0,46; 0,73]
ET	728	182 (25,0)	546 (75,0)	

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; #: Anzahl der Patientinnen



Behandlung	# Patienten	# Ereignisse (%)	# Zensiert (%)	HR [95% KI]
Abemaciclib+ET	1284	249 (19,4)	1035 (80,6)	0,75 [0,63; 0,88]
ET	1263	323 (25,6)	940 (74,4)	

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DRFS (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben; ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; #: Anzahl der Patientinnen

DRFS-Rezidivrate

Tabelle 4-32: Ergebnisse für DRFS-Rezidivrate aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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)					

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
Prämenopausal	123/777 (15,8)	182/728 (25,0)	0,63 [0,52; 0,78] <,0001[2]	0,56 [0,44; 0,73] <,0001[3]	-9,2 [-13,2; -5,1] <,0001[3]
Postmenopausal	249/1284 (19,4)	323/1263 (25,6)	0,76 [0,66; 0,88] 0,0002[2]	0,70 [0,58; 0,84] 0,0002[3]	-6,2 [-9,4; -2,9] 0,0002[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben (distant relapse-free survival); ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

Die binären Analysen der DRFS-Rezidivrate zeigten durchweg konsistente Ergebnisse zu den oben dargestellten Ereigniszeitanalysen. Der deutliche Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Abemaciclib wurde somit über einen langen Beobachtungszeitraum bestätigt.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen mit einem DRFS-Ereignis war signifikant niedriger im Abemaciclib+endokrine Therapie-Arm im Vergleich zum endokrine Therapie-Arm mit einem RR=0,63 ([95%-KI], p-Wert: [0,52; 0,78], <0,0001).

Die Rate der Patientinnen mit einem DRFS-Ereignis waren auch für postmenopausale Patientinnen signifikant niedriger unter der Behandlung mit Abemaciclib mit einem RR=0,76 ([95%-KI], p-Wert: [0,66; 0,88], 0,0002).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (73) und G-BA (37) 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 eines bildgebenden Verfahrens sowie einer Biopsie 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 Versorgung 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	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. *MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline* 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. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. 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) berechnet, 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

Studie	Operationalisierung
	standardisierte Mittelwertdifferenz einschließlich Hedges' g (mit 95%-KI und p-Wert) berechnet. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt. *Datenschnitt* Es wurde der Datenschnitt vom 01.07.2022 analysiert, da es der aktuellste Datenschnitt ist, zu dem Ergebnisse der EQ-5D VAS erhoben wurden. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.
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 4-34: 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wird auf Basis der Kohorte 1 innerhalb der Safety-Population analysiert. EQ-5D VAS war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01. Juli 2022 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von ≥70%. 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 4-35: 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	776	745 (96,0)	729	695 (95,3)
- Monat 3	756	712 (94,2)	709	657 (92,7)
- Monat 6	739	695 (94,0)	692	648 (93,6)
- Monat 12	736	680 (92,4)	693	619 (89,3)
- Monat 18	714	645 (90,3)	666	584 (87,7)
- Monat 24	678	629 (92,8)	616	551 (89,4)
- 30 Tage Follow-up	684	596 (87,1)	615	531 (86,3)
- 6 Monate Follow-up	676	597 (88,3)	609	534 (87,7)
- 12 Monate Follow-up	657	548 (83,4)	585	495 (84,6)
Postmenopausal				
- Baseline	1283	1225 (95,5)	1264	1206 (95,4)
- Monat 3	1235	1130 (91,5)	1237	1142 (92,3)
- Monat 6	1196	1088 (91,0)	1212	1133 (93,5)
- Monat 12	1186	1049 (88,4)	1205	1072 (89,0)
- Monat 18	1139	1014 (89,0)	1161	1030 (88,7)
- Monat 24	1065	961 (90,2)	1100	979 (89,0)
- 30 Tage Follow-up	1060	909 (85,8)	1086	916 (84,3)
- 6 Monate Follow-up	1055	908 (86,1)	1087	902 (83,0)
- 12 Monate Follow-up	1022	834 (81,6)	1057	825 (78,1)

Population - Visite	Abemaciclib+ET[1] Pat. in der Studie (N)	Abemaciclib+ET[1] Rücklaufquote n (%)	ET[1] Pat. in der Studie (N)	ET[1] Rücklaufquote n (%)
Datenschnitt: 01. Juli 2022 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Jeder Patient wird pro Visite nur einmal gezählt. In der Population Prämenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 40 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Prämenopausal, ET-Gruppe wurde für 30 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Postmenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 82 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Postmenopausal, ET-Gruppe wurde für 79 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, gehen in die Analysen ein. ET: Endokrine Therapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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)	M12 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)	M12 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	679 78,19 (15,25)	654 78,58 (15,46)	639 79,68 (16,04)	629 80,11 (15,80)	595 80,91 (14,51)	588 81,41 (15,45)	555 82,39 (14,71)	554 83,34 (14,18)	508 83,10 (14,59)	2,32 (0,38)	639 78,93 (15,49)	613 79,35 (15,16)	603 81,68 (14,43)	573 81,99 (14,21)	545 81,77 (15,69)	515 82,18 (15,12)	498 83,88 (12,58)	497 83,31 (14,15)	460 83,09 (14,45)	2,59 (0,40)	-0,26 [-1,34;0,82] 0,6324 -0,03 [-0,13;0,08]
Postmenopausal	1090 78,16 (16,34)	1034 76,78 (16,03)	998 78,39 (15,03)	964 78,64 (15,78)	928 78,30 (15,29)	881 78,58 (15,85)	835 80,50 (14,40)	825 80,15 (14,68)	767 80,31 (15,03)	-0,22 (0,31)	1093 78,54 (14,92)	1041 79,39 (15,02)	1036 80,20 (14,70)	977 79,86 (15,01)	936 79,97 (15,23)	892 80,00 (15,82)	833 81,46 (14,49)	826 80,50 (15,79)	755 81,62 (14,77)	1,21 (0,31)	-1,43 [-2,28;-0,57] 0,0012 -0,14 [-0,22;-0,06]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung der EQ-5D VAS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Im Fall von mehreren Beobachtungen an einer Visite wurde der Mittelwert verwendet. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der EQ-5D VAS haben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert existiert, gehen in die Analyse ein.

B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite: PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Für prämenopausale Patientinnen in der Studie monarchE zeigte die MMRM-Analyse des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede. 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 (73) im Betrag nicht überschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,14 [-0,22; -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, mit Angleichung der ohnehin geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nach Therapieende.

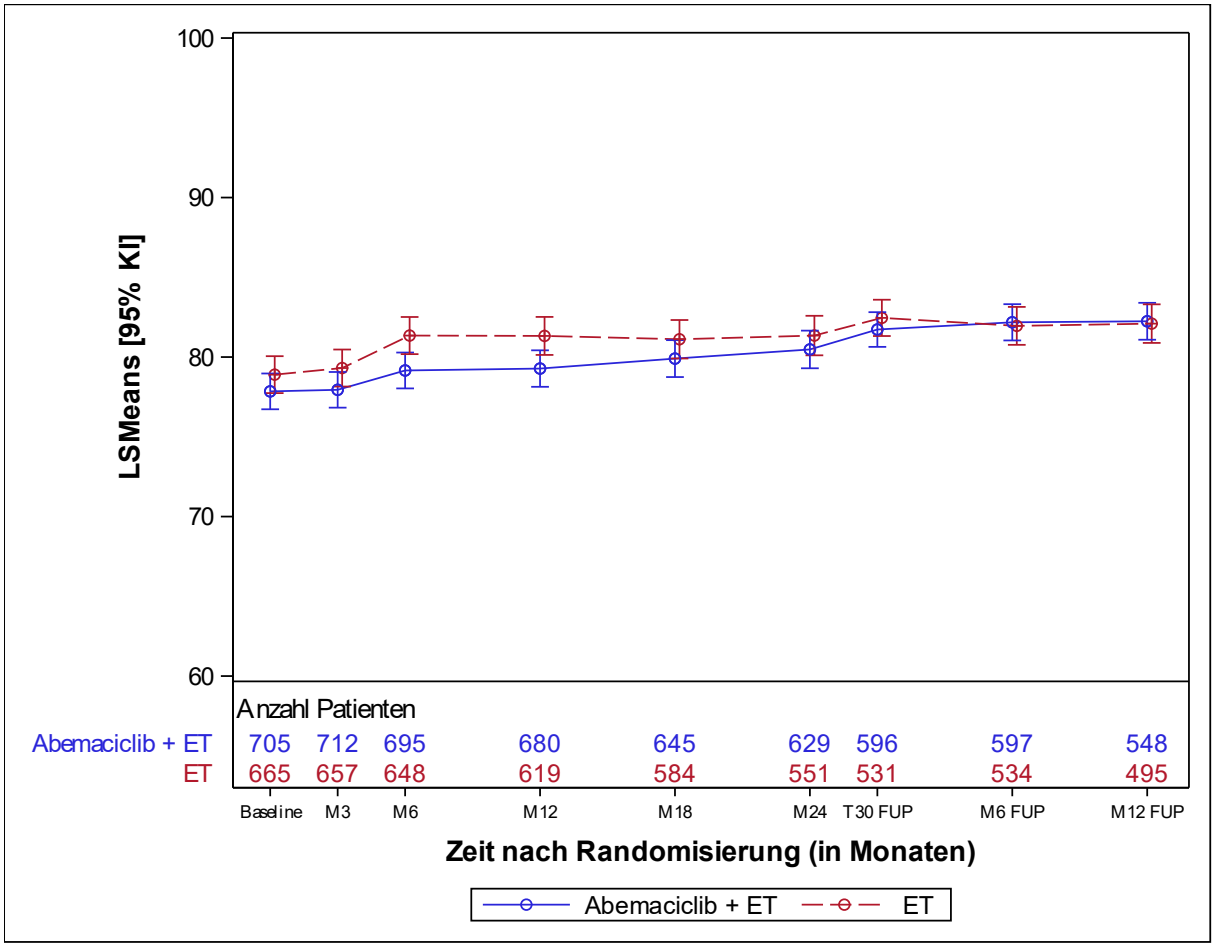


Abbildung 8: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

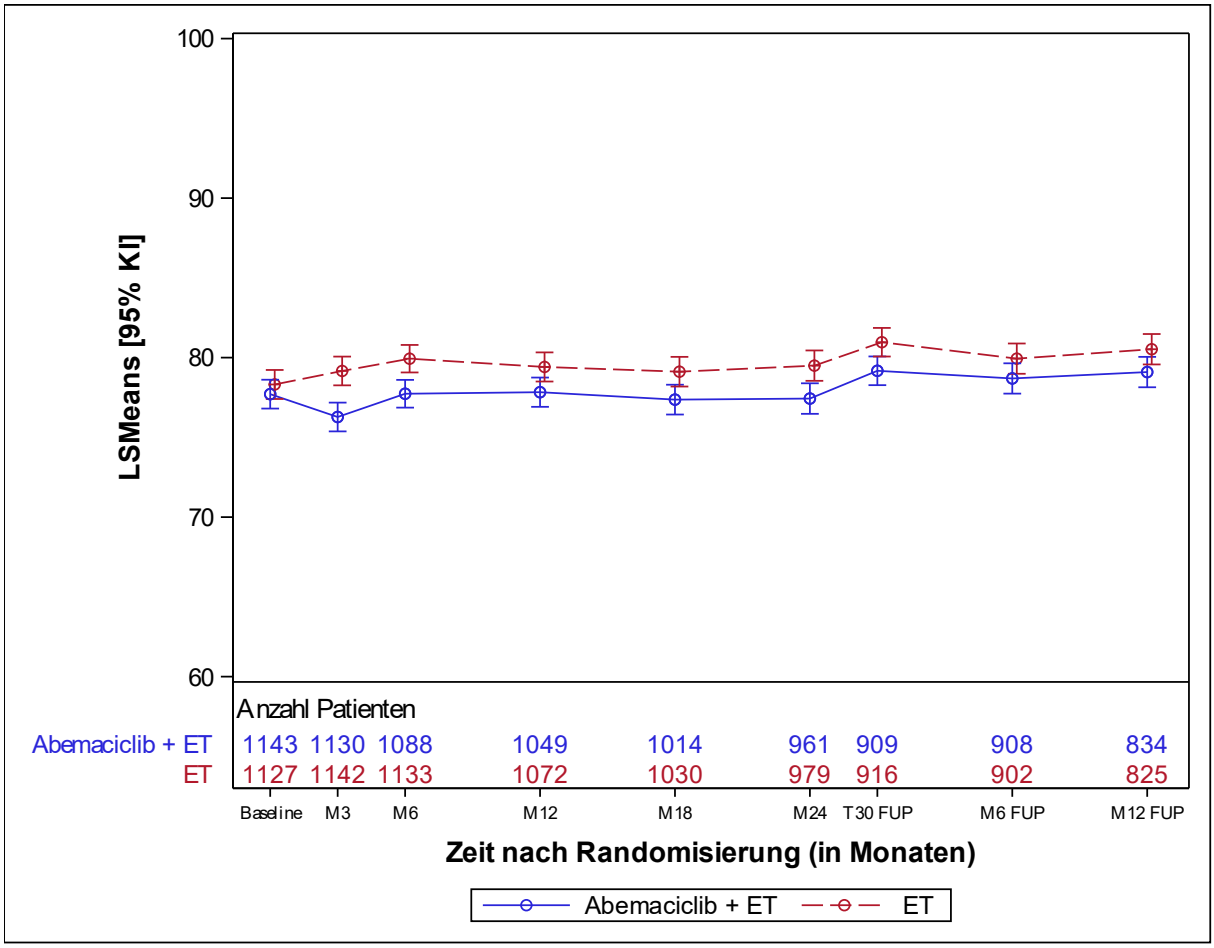


Abbildung 9: Verlaufskurven für EQ-5D VAS (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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 beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (59, 61). 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	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. *MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline* 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 zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. 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. *Datenschnitt* Es wurde der Datenschnitt vom 01.07.2022 analysiert, da es der aktuellste Datenschnitt ist, zu dem Ergebnisse des FACIT-Fatigue erhoben wurden. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.

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

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue wird auf Basis der Kohorte 1 innerhalb der Safety-Population analysiert. FACIT-Fatigue war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. Die in der folgenden Tabelle 4-39 dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACIT-Fatigue zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01. Juli 2022 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von ≥70%. 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 4-39: 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	776	758 (97,7)	729	705 (96,7)
- Monat 3	756	726 (96,0)	709	671 (94,6)
- Monat 6	739	705 (95,4)	692	660 (95,4)
- Monat 12	736	693 (94,2)	693	629 (90,8)
- Monat 18	714	658 (92,2)	666	596 (89,5)
- Monat 24	678	638 (94,1)	616	559 (90,7)
- 30 Tage Follow-up	684	604 (88,3)	615	540 (87,8)
- 6 Monate Follow-up	676	608 (89,9)	609	539 (88,5)
- 12 Monate Follow-up	657	551 (83,9)	585	499 (85,3)
Postmenopausal				
- Baseline	1283	1246 (97,1)	1264	1224 (96,8)
- Monat 3	1235	1160 (93,9)	1237	1154 (93,3)
- Monat 6	1196	1114 (93,1)	1212	1148 (94,7)
- Monat 12	1185	1069 (90,2)	1205	1093 (90,7)
- Monat 18	1139	1033 (90,7)	1161	1051 (90,5)
- Monat 24	1066	974 (91,4)	1100	995 (90,5)
- 30 Tage Follow-up	1059	932 (88,0)	1086	932 (85,8)
- 6 Monate Follow-up	1056	921 (87,2)	1087	912 (83,9)
- 12 Monate Follow-up	1021	843 (82,6)	1057	838 (79,3)

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Jeder Patient wird pro Visite nur einmal gezählt.
In der Population Prämenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 40 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Prämenopausal, ET-Gruppe wurde für 31 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Postmenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 83 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Postmenopausal, ET-Gruppe wurde für 79 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, gehen in die Analysen ein.
ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Zeitpunkt	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Veränderung des FACIT-Fatigue																					
Prämenopausal	678 40,76 (9,22)	655 39,24 (9,77)	637 39,95 (9,87)	632 40,03 (9,61)	589 39,96 (9,89)	585 40,12 (10,41)	547 41,54 (9,60)	553 41,67 (9,31)	510 41,37 (9,84)	-0,54 (0,23)	636 40,48 (8,83)	615 40,65 (9,23)	591 41,62 (8,64)	568 41,43 (9,10)	546 41,69 (9,14)	517 41,70 (9,22)	497 42,80 (8,39)	494 41,76 (9,35)	450 41,79 (9,56)	0,64 (0,24)	-1,18 [-1,83;-0,53] 0,0004 -0,20 [-0,31;-0,09]
Postmenopausal	1076 40,22 (9,39)	1018 38,30 (9,90)	977 38,99 (9,71)	927 39,25 (9,44)	898 38,91 (9,74)	847 39,27 (9,57)	809 40,43 (9,16)	808 40,41 (9,23)	736 40,50 (9,35)	-1,13 (0,19)	1078 39,55 (9,58)	1009 40,15 (9,14)	1004 40,01 (9,40)	958 40,19 (9,09)	914 40,34 (9,41)	869 40,57 (9,32)	817 40,87 (9,12)	805 40,56 (9,44)	738 40,81 (9,43)	0,36 (0,19)	-1,49 [-2,02;-0,97] <,0001 -0,24 [-0,33;-0,16]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACIT-Fatigue Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Im Fall von mehreren Beobachtungen an einer Visite wurde der Mittelwert verwendet. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-Fatigue Score haben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert existiert, gehen in die Analyse ein.
B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

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 (73) im Betrag nicht überschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,31; -0,09] für prämenopausale Patientinnen; -0,24 [-0,33; -0,16] 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 an.

Tabelle 4-41: Ergebnisse Veränderung des FACIT-Fatigue (Single Items) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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)	M12 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)	M12 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	691 1,11 (1,04)	675 1,30 (1,07)	656 1,22 (1,06)	650 1,25 (1,09)	617 1,23 (1,09)	604 1,23 (1,15)	568 1,01 (1,01)	570 1,04 (1,03)	521 1,08 (1,10)	0,07 (0,03)	648 1,16 (1,03)	632 1,12 (1,07)	617 1,05 (1,00)	585 1,03 (1,06)	559 1,01 (1,06)	527 0,99 (1,04)	512 0,88 (0,97)	508 1,01 (1,05)	468 0,96 (1,07)	-0,10 (0,03)	0,17 [0,09;0,24] <,0001 0,24 [0,13;0,35]
Postmenopausal	1110 1,13 (1,03)	1069 1,37 (1,12)	1033 1,27 (1,08)	994 1,27 (1,07)	959 1,29 (1,11)	901 1,23 (1,07)	863 1,06 (1,00)	849 1,08 (1,01)	785 1,09 (1,02)	0,11 (0,02)	1106 1,19 (1,06)	1059 1,15 (1,03)	1056 1,15 (1,05)	1008 1,14 (1,06)	965 1,14 (1,04)	916 1,12 (1,06)	857 1,06 (1,04)	842 1,11 (1,03)	774 1,08 (1,04)	-0,03 (0,02)	0,14 [0,08;0,20] <,0001 0,20 [0,11;0,28]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel weak all over																					
Prämenopausal	692 0,89 (1,03)	674 1,02 (1,04)	658 0,96 (1,03)	651 0,97 (1,04)	617 1,00 (1,04)	604 0,99 (1,11)	570 0,83 (0,98)	571 0,80 (0,98)	522 0,80 (1,04)	0,05 (0,02)	649 0,88 (0,99)	631 0,88 (0,99)	617 0,76 (0,93)	586 0,74 (0,96)	560 0,79 (1,00)	526 0,72 (0,95)	512 0,75 (0,95)	508 0,83 (1,03)	467 0,80 (1,01)	-0,07 (0,03)	0,12 [0,05;0,19] 0,0009 0,18 [0,08;0,29]
Postmenopausal	1107 0,87 (0,98)	1069 1,07 (1,07)	1028 1,02 (1,04)	990 1,01 (1,04)	955 1,05 (1,07)	899 1,04 (1,04)	861 0,89 (0,95)	846 0,87 (1,01)	782 0,85 (0,99)	0,13 (0,02)	1109 0,87 (1,03)	1062 0,85 (0,96)	1057 0,84 (0,99)	1009 0,90 (0,98)	968 0,85 (0,99)	917 0,85 (0,99)	860 0,80 (0,97)	842 0,84 (1,00)	775 0,84 (1,00)	-0,00 (0,02)	0,13 [0,08;0,19] <,0001 0,20 [0,12;0,28]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel listless ('washed out')																					

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Prämenopausal	690 0,70 (0,93)	672 0,89 (1,06)	656 0,79 (0,98)	649 0,84 (1,03)	615 0,86 (1,02)	604 0,85 (1,08)	567 0,71 (0,98)	569 0,67 (0,98)	520 0,68 (0,98)	0,11 (0,02)	646 0,72 (0,95)	629 0,76 (0,97)	613 0,66 (0,91)	582 0,69 (0,97)	557 0,69 (0,95)	525 0,69 (0,95)	510 0,59 (0,85)	505 0,70 (0,92)	465 0,71 (0,96)	0,02 (0,03)	0,10 [0,03;0,17] 0,0073 0,15 [0,04;0,25]
Postmenopausal	1099 0,73 (0,98)	1057 0,97 (1,05)	1020 0,89 (1,00)	980 0,87 (1,00)	947 0,90 (1,02)	893 0,88 (1,00)	851 0,78 (0,92)	836 0,77 (0,97)	776 0,76 (0,95)	0,15 (0,02)	1107 0,77 (0,98)	1053 0,77 (0,98)	1055 0,81 (0,99)	1006 0,77 (0,95)	962 0,80 (0,97)	910 0,79 (0,97)	853 0,74 (0,96)	841 0,80 (1,00)	772 0,76 (0,97)	0,04 (0,02)	0,11 [0,05;0,16] 0,0001 0,16 [0,08;0,25]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I feel tired																					
Prämenopausal	692 1,20 (1,04)	676 1,42 (1,11)	656 1,34 (1,11)	649 1,33 (1,09)	614 1,37 (1,08)	602 1,37 (1,18)	569 1,15 (1,05)	571 1,17 (1,06)	522 1,18 (1,08)	0,11 (0,03)	646 1,23 (1,02)	630 1,25 (1,05)	613 1,17 (1,02)	581 1,20 (1,06)	558 1,21 (1,09)	525 1,21 (1,06)	510 1,02 (1,00)	506 1,12 (1,08)	465 1,15 (1,08)	-0,02 (0,03)	0,13 [0,05;0,20] 0,0009 0,18 [0,07;0,29]
Postmenopausal	1104 1,19 (1,01)	1068 1,41 (1,07)	1028 1,30 (1,05)	984 1,29 (1,06)	948 1,34 (1,06)	893 1,25 (1,04)	857 1,14 (0,99)	842 1,14 (1,00)	774 1,16 (1,03)	0,09 (0,02)	1108 1,24 (1,03)	1058 1,21 (1,02)	1055 1,22 (1,04)	1006 1,17 (1,00)	961 1,19 (1,01)	911 1,18 (1,03)	855 1,14 (1,01)	844 1,16 (1,03)	774 1,14 (1,02)	-0,03 (0,02)	0,12 [0,07;0,18] <,0001 0,18 [0,10;0,27]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have trouble starting things because I am tired																					
Prämenopausal	692 0,78 (1,01)	676 0,93 (1,04)	658 0,87 (1,06)	650 0,90 (1,05)	614 0,89 (1,08)	605 0,88 (1,10)	569 0,76 (1,01)	572 0,73 (1,01)	521 0,77 (1,06)	0,07 (0,03)	650 0,83 (0,99)	634 0,85 (1,03)	620 0,74 (0,93)	587 0,79 (1,00)	561 0,75 (1,00)	527 0,75 (1,01)	512 0,64 (0,91)	509 0,75 (0,98)	469 0,75 (1,00)	-0,02 (0,03)	0,09 [0,02;0,16] 0,0138 0,13 [0,03;0,24]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Postmenopausal	1107 0,83 (1,02)	1071 1,02 (1,07)	1031 0,94 (1,03)	987 0,94 (1,04)	954 0,97 (1,06)	900 0,92 (1,04)	857 0,88 (1,01)	846 0,83 (1,00)	780 0,85 (1,02)	0,12 (0,02)	1109 0,86 (1,03)	1060 0,84 (1,02)	1055 0,83 (1,00)	1008 0,82 (0,97)	968 0,84 (1,02)	917 0,86 (1,03)	856 0,75 (0,97)	844 0,83 (1,01)	774 0,79 (0,99)	-0,01 (0,02)	0,13 [0,08;0,19] <,0001 0,19 [0,11;0,28]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have trouble finishing things because I am tired																					
Prämenopausal	688 0,77 (1,02)	670 0,90 (1,03)	653 0,84 (1,08)	644 0,85 (1,06)	613 0,86 (1,04)	601 0,84 (1,06)	565 0,75 (1,03)	569 0,73 (1,02)	519 0,78 (1,03)	0,06 (0,02)	648 0,83 (0,98)	633 0,82 (1,01)	617 0,76 (0,99)	583 0,78 (1,00)	557 0,74 (0,97)	527 0,75 (0,99)	511 0,65 (0,92)	505 0,73 (0,98)	467 0,71 (0,99)	-0,02 (0,03)	0,08 [0,01;0,15] 0,0241 0,12 [0,02;0,23]
Postmenopausal	1104 0,84 (1,02)	1061 1,02 (1,08)	1025 0,94 (1,01)	985 0,91 (1,01)	945 0,97 (1,04)	896 0,92 (1,03)	855 0,87 (1,01)	842 0,81 (0,99)	780 0,87 (1,01)	0,10 (0,02)	1109 0,87 (1,03)	1059 0,86 (1,03)	1052 0,86 (1,02)	1007 0,82 (0,97)	965 0,81 (1,01)	911 0,81 (1,01)	857 0,74 (0,97)	840 0,82 (1,01)	775 0,80 (1,00)	-0,03 (0,02)	0,13 [0,08;0,19] <,0001 0,20 [0,11;0,28]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have energy																					
Prämenopausal	691 2,41 (1,00)	673 2,27 (1,00)	655 2,31 (1,01)	650 2,31 (1,01)	616 2,32 (1,03)	601 2,29 (1,10)	567 2,42 (1,03)	570 2,41 (1,05)	521 2,44 (1,00)	-0,05 (0,03)	648 2,28 (1,06)	632 2,32 (1,05)	614 2,42 (1,03)	585 2,36 (1,03)	556 2,39 (1,02)	526 2,37 (1,06)	508 2,45 (1,07)	506 2,39 (1,08)	467 2,41 (1,06)	0,05 (0,03)	-0,10 [-0,17;-0,03] 0,0056 -0,15 [-0,26;-0,04]
Postmenopausal	1106 2,23 (1,07)	1067 2,06 (1,07)	1025 2,13 (1,06)	985 2,13 (1,05)	953 2,07 (1,06)	897 2,11 (1,07)	851 2,19 (1,06)	843 2,22 (1,02)	775 2,25 (1,03)	-0,10 (0,02)	1107 2,16 (1,07)	1058 2,29 (1,03)	1054 2,25 (1,04)	1004 2,24 (1,06)	964 2,22 (1,07)	913 2,23 (1,03)	855 2,24 (1,05)	841 2,22 (1,07)	774 2,24 (1,08)	0,04 (0,02)	-0,14 [-0,19;-0,08] <,0001 -0,20 [-0,29;-0,12]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am able to do usual activities																					
Prämenopausal	688 2,79 (1,03)	673 2,77 (0,96)	652 2,82 (1,02)	646 2,82 (1,01)	611 2,85 (1,06)	600 2,88 (1,04)	565 2,90 (0,97)	567 2,94 (1,00)	518 2,95 (0,98)	0,06 (0,02)	647 2,74 (1,07)	629 2,81 (1,05)	614 2,88 (1,00)	584 2,93 (1,01)	558 2,94 (1,01)	525 2,96 (1,00)	507 2,99 (1,01)	505 2,93 (1,00)	462 2,91 (1,06)	0,12 (0,03)	-0,06 [-0,13;0,01] 0,0853 -0,09 [-0,20;0,01]
Postmenopausal	1106 2,62 (1,10)	1069 2,50 (1,13)	1026 2,56 (1,06)	988 2,65 (1,01)	948 2,55 (1,08)	896 2,56 (1,10)	855 2,65 (1,07)	843 2,60 (1,08)	776 2,67 (1,07)	-0,05 (0,02)	1106 2,58 (1,13)	1057 2,68 (1,07)	1050 2,68 (1,04)	1004 2,69 (1,03)	959 2,70 (1,06)	911 2,74 (1,02)	854 2,68 (1,10)	842 2,67 (1,09)	771 2,75 (1,07)	0,08 (0,02)	-0,13 [-0,19;-0,07] <,0001 -0,19 [-0,27;-0,10]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I need to sleep during the day																					
Prämenopausal	691 0,98 (1,00)	674 1,06 (1,01)	657 1,10 (1,10)	650 1,00 (1,03)	616 1,02 (1,08)	604 0,91 (1,01)	567 0,84 (1,01)	569 0,84 (0,97)	521 0,87 (1,06)	-0,01 (0,03)	648 0,96 (1,02)	629 0,92 (1,00)	617 0,88 (1,01)	585 0,88 (0,99)	558 0,80 (0,97)	526 0,79 (0,95)	510 0,68 (0,90)	507 0,82 (1,01)	466 0,72 (0,97)	-0,12 (0,03)	0,11 [0,03;0,18] 0,0039 0,16 [0,05;0,27]
Postmenopausal	1105 0,95 (1,05)	1069 1,07 (1,03)	1026 1,02 (1,02)	984 1,01 (1,03)	954 0,96 (0,97)	897 0,92 (0,98)	856 0,82 (0,93)	843 0,88 (0,95)	781 0,82 (0,95)	0,01 (0,02)	1105 0,96 (1,02)	1055 0,97 (1,03)	1048 0,98 (0,99)	1003 0,97 (1,03)	964 0,92 (1,01)	911 0,89 (1,00)	852 0,86 (0,96)	843 0,84 (0,99)	773 0,79 (0,94)	-0,03 (0,02)	0,04 [-0,02;0,09] 0,1803 0,06 [-0,03;0,14]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am too tired to eat																					

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Prämenopausal	692 0,17 (0,53)	674 0,25 (0,61)	657 0,22 (0,56)	650 0,24 (0,60)	617 0,25 (0,63)	604 0,24 (0,60)	568 0,22 (0,60)	571 0,19 (0,55)	522 0,24 (0,64)	0,07 (0,01)	649 0,16 (0,52)	632 0,19 (0,53)	617 0,17 (0,55)	585 0,17 (0,50)	559 0,18 (0,53)	527 0,17 (0,51)	510 0,15 (0,45)	507 0,19 (0,56)	468 0,22 (0,60)	0,03 (0,01)	0,04 [0,00;0,08] 0,0457 0,11 [0,00;0,22]
Postmenopausal	1109 0,21 (0,59)	1070 0,28 (0,63)	1032 0,28 (0,64)	988 0,28 (0,65)	951 0,26 (0,62)	899 0,30 (0,67)	860 0,24 (0,61)	846 0,25 (0,62)	783 0,22 (0,59)	0,06 (0,01)	1109 0,23 (0,62)	1062 0,22 (0,60)	1053 0,21 (0,56)	1005 0,22 (0,59)	964 0,24 (0,63)	914 0,22 (0,60)	857 0,22 (0,63)	842 0,24 (0,63)	770 0,25 (0,62)	0,02 (0,01)	0,04 [0,01;0,08] 0,0084 0,11 [0,03;0,20]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I need help doing my usual activities																					
Prämenopausal	692 0,49 (0,85)	676 0,53 (0,87)	657 0,43 (0,82)	651 0,44 (0,77)	617 0,43 (0,75)	603 0,48 (0,90)	570 0,41 (0,79)	572 0,42 (0,82)	522 0,44 (0,82)	-0,01 (0,02)	650 0,45 (0,77)	634 0,44 (0,80)	620 0,38 (0,75)	586 0,40 (0,74)	561 0,41 (0,76)	528 0,40 (0,78)	511 0,31 (0,65)	509 0,35 (0,70)	468 0,40 (0,77)	-0,04 (0,02)	0,03 [-0,03;0,09] 0,3163 0,05 [-0,05;0,16]
Postmenopausal	1110 0,47 (0,82)	1069 0,56 (0,86)	1033 0,56 (0,87)	989 0,55 (0,90)	957 0,55 (0,88)	904 0,55 (0,88)	861 0,50 (0,80)	848 0,52 (0,89)	781 0,53 (0,87)	0,06 (0,02)	1111 0,58 (0,93)	1061 0,52 (0,88)	1057 0,53 (0,85)	1010 0,50 (0,84)	968 0,47 (0,82)	916 0,48 (0,84)	858 0,48 (0,83)	844 0,52 (0,86)	775 0,47 (0,81)	-0,02 (0,02)	0,09 [0,04;0,14] 0,0002 0,16 [0,07;0,24]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I am frustrated by being too tired to do the things I want to do																					
Prämenopausal	691 0,69 (1,06)	675 0,79 (1,06)	657 0,75 (1,09)	651 0,77 (1,06)	618 0,72 (1,05)	605 0,76 (1,08)	570 0,63 (1,01)	572 0,60 (0,97)	522 0,63 (1,00)	0,04 (0,03)	650 0,73 (1,12)	634 0,75 (1,08)	619 0,66 (1,06)	586 0,72 (1,06)	560 0,66 (1,01)	528 0,66 (1,03)	512 0,54 (0,92)	509 0,65 (1,05)	468 0,66 (1,05)	0,00 (0,03)	0,04 [-0,03;0,11] 0,3004 0,06 [-0,05;0,16]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Postmenopausal	1110 0,76 (1,12)	1072 0,90 (1,16)	1034 0,86 (1,12)	991 0,83 (1,10)	958 0,83 (1,09)	904 0,81 (1,08)	860 0,72 (1,01)	846 0,73 (1,05)	783 0,74 (1,05)	0,09 (0,02)	1109 0,79 (1,15)	1063 0,74 (1,05)	1055 0,74 (1,04)	1011 0,74 (1,05)	968 0,71 (1,04)	915 0,73 (1,07)	857 0,67 (1,03)	845 0,74 (1,06)	775 0,69 (1,04)	-0,04 (0,02)	0,12 [0,06;0,18] <,0001 0,18 [0,09;0,26]
Veränderung des FACIT-Fatigue: I have to limit my social activity because I am tired																					
Prämenopausal	692 0,66 (0,95)	676 0,72 (1,00)	657 0,68 (0,98)	650 0,67 (0,94)	618 0,65 (0,95)	604 0,66 (1,03)	570 0,58 (0,95)	571 0,54 (0,92)	522 0,55 (0,93)	-0,01 (0,02)	650 0,68 (0,99)	634 0,68 (0,97)	620 0,59 (0,92)	586 0,65 (0,98)	561 0,55 (0,89)	528 0,55 (0,90)	512 0,47 (0,86)	509 0,58 (0,97)	469 0,54 (0,93)	-0,06 (0,02)	0,05 [-0,02;0,12] 0,1526 0,08 [-0,03;0,19]
Postmenopausal	1110 0,77 (1,01)	1073 0,87 (1,06)	1031 0,80 (1,03)	994 0,81 (1,02)	958 0,80 (1,03)	903 0,76 (1,03)	858 0,67 (0,93)	848 0,72 (0,98)	781 0,68 (0,96)	0,04 (0,02)	1107 0,78 (1,06)	1062 0,71 (1,02)	1054 0,71 (0,99)	1010 0,69 (0,95)	967 0,65 (0,96)	913 0,64 (0,95)	857 0,60 (0,93)	846 0,65 (0,98)	774 0,64 (0,95)	-0,08 (0,02)	0,12 [0,07;0,18] <,0001 0,19 [0,11;0,27]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACIT-F Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Im Fall von mehreren Beobachtungen an einer Visite wurde der Mittelwert verwendet. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-F Score haben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert existiert, gehen in die Analyse ein.
B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

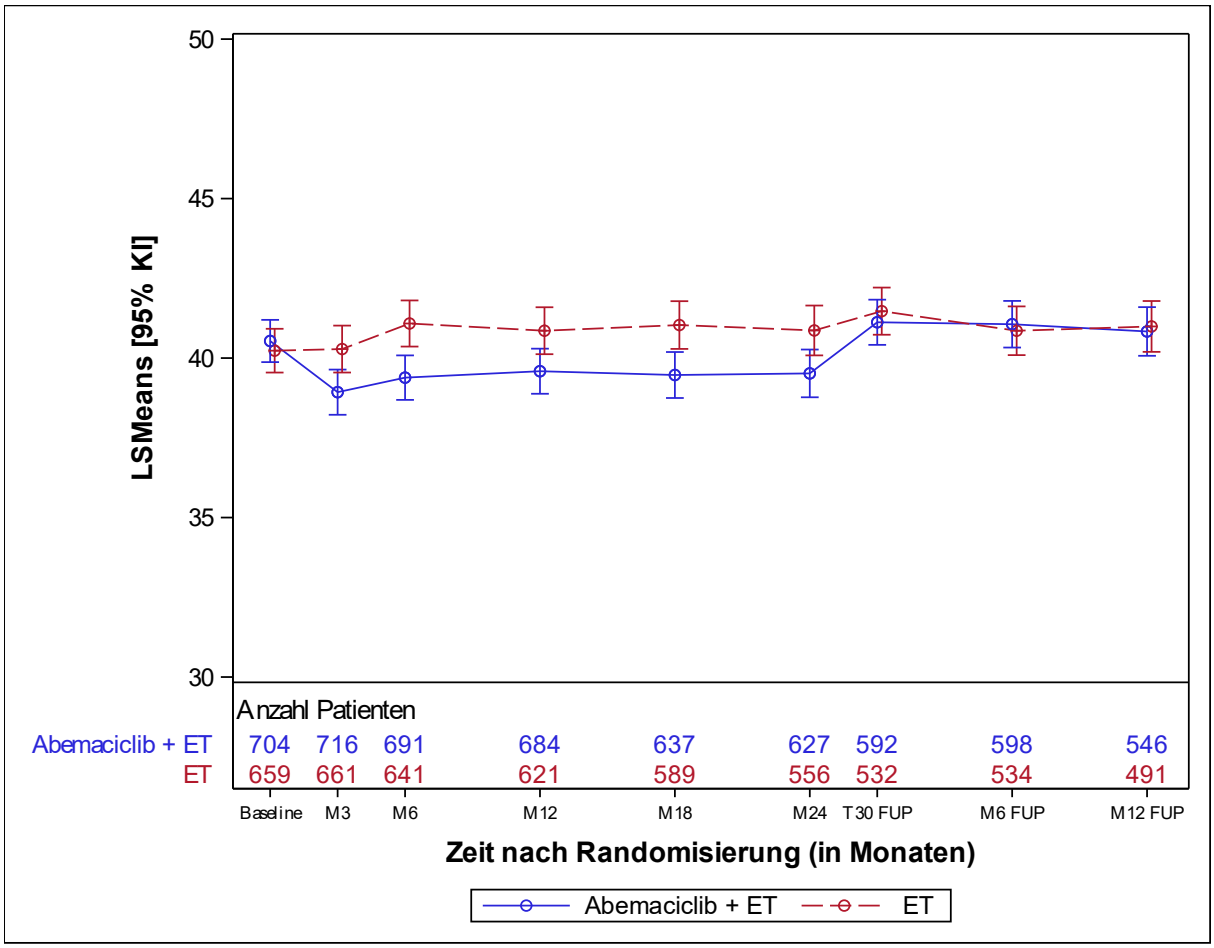


Abbildung 10: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

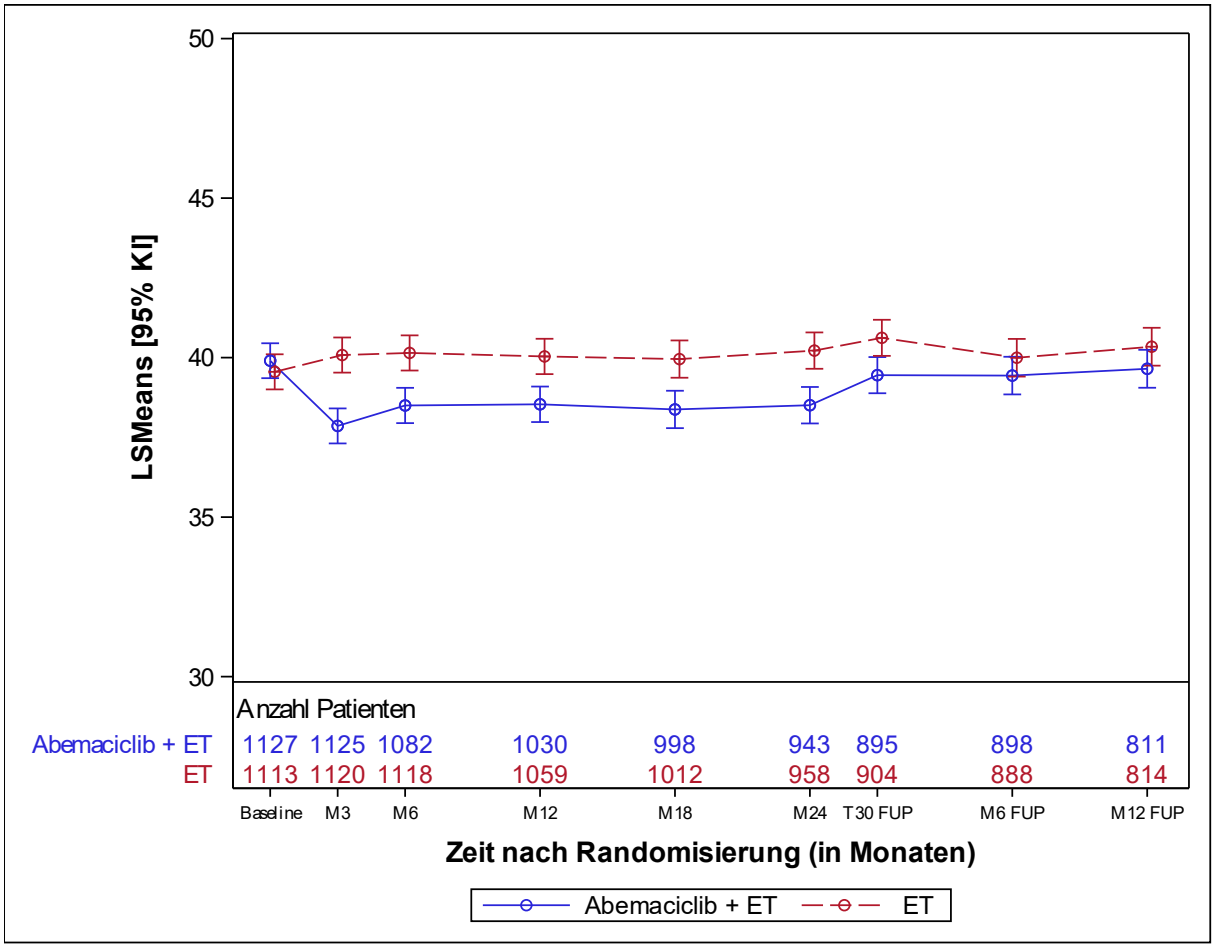


Abbildung 11: Verlaufskurven für FACIT-Fatigue (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)
ET: Endokrine Therapie; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

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

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (18, 62, 63, 96). 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des FACT-ES – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	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. *MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline* 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 zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. 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. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt. *Datenschnitt* Es wurde der Datenschnitt vom 01.07.2022 analysiert, da es der aktuellste Datenschnitt ist, zu dem Ergebnisse des FACT-ES erhoben wurden. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.

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

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 4-43: 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Symptomatik anhand des FACT-ES wird auf Basis der der Kohorte 1 innerhalb der Safety-Population analysiert. FACT-ES war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01. Juli 2022 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von ≥70%. 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 4-44: Rücklaufquoten für FACT-ES 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	776	759 (97,8)	729	706 (96,8)
- Monat 3	756	727 (96,2)	709	671 (94,6)
- Monat 6	739	703 (95,1)	692	662 (95,7)
- Monat 12	736	692 (94,0)	693	630 (90,9)
- Monat 18	714	658 (92,2)	666	595 (89,3)

Population - Visite	Abemaciclib+ET[1]		ET[1]	
	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)	Pat. in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
- Monat 24	678	637 (94,0)	617	557 (90,3)
- 30 Tage Follow-up	684	603 (88,2)	614	540 (87,9)
- 6 Monate Follow-up	676	609 (90,1)	609	540 (88,7)
- 12 Monate Follow-up	657	552 (84,0)	585	498 (85,1)
Postmenopausal				
- Baseline	1283	1243 (96,9)	1264	1222 (96,7)
- Monat 3	1235	1159 (93,8)	1237	1154 (93,3)
- Monat 6	1196	1113 (93,1)	1212	1149 (94,8)
- Monat 12	1186	1068 (90,1)	1205	1092 (90,6)
- Monat 18	1139	1029 (90,3)	1161	1049 (90,4)
- Monat 24	1066	966 (90,6)	1100	994 (90,4)
- 30 Tage Follow-up	1058	929 (87,8)	1087	932 (85,7)
- 6 Monate Follow-up	1055	919 (87,1)	1087	910 (83,7)
- 12 Monate Follow-up	1022	843 (82,5)	1057	839 (79,4)

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Jeder Patient wird pro Visite nur einmal gezählt.
In der Population Prämenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 39 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Prämenopausal, ET-Gruppe wurde für 32 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Postmenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 83 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
In der Population Postmenopausal, ET-Gruppe wurde für 78 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, gehen in die Analysen ein.
ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy - Endokrine Symptome; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung von Symptomatik anhand des FACT-ES aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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)	M12 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)	M12 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	695 60,78 (9,31)	680 57,82 (10,37)	659 57,78 (11,10)	654 57,28 (11,46)	620 56,98 (11,71)	606 57,57 (12,17)	573 59,12 (11,16)	576 58,91 (11,45)	523 59,10 (11,62)	-2,82 (0,27)	650 59,90 (9,87)	634 58,89 (9,84)	622 58,98 (9,98)	588 58,73 (10,31)	559 58,41 (10,81)	526 58,47 (11,17)	512 59,43 (10,77)	508 59,00 (11,13)	468 59,07 (11,41)	-1,42 (0,28)	-1,39 [-2,16;-0,63] 0,0004 -0,20 [-0,30;-0,09]
Postmenopausal	1107 63,70 (8,67)	1072 61,44 (9,49)	1030 61,62 (9,64)	993 61,14 (9,67)	955 60,96 (9,81)	897 60,74 (9,95)	862 62,24 (9,39)	849 62,10 (9,26)	783 62,11 (9,65)	-2,21 (0,18)	1110 63,10 (8,87)	1067 62,41 (9,21)	1059 61,89 (9,38)	1011 61,58 (9,44)	966 61,63 (9,44)	918 61,72 (9,58)	860 62,05 (9,50)	846 61,86 (9,55)	777 61,78 (9,79)	-1,40 (0,18)	-0,81 [-1,32;-0,30] 0,0018 -0,13 [-0,22;-0,05]
Veränderung des ESS 18																					
Prämenopausal	695 58,10 (8,64)	680 54,96 (9,73)	659 55,01 (10,44)	654 54,58 (10,70)	620 54,29 (10,97)	606 54,84 (11,35)	573 56,49 (10,34)	576 56,36 (10,66)	523 56,45 (10,80)	-2,80 (0,25)	650 57,25 (9,11)	634 56,29 (9,13)	622 56,41 (9,31)	588 56,17 (9,60)	559 55,76 (10,01)	526 55,82 (10,40)	512 56,72 (10,03)	508 56,38 (10,35)	468 56,38 (10,61)	-1,37 (0,26)	-1,43 [-2,15;-0,71] 0,0001 -0,21 [-0,32;-0,11]
Postmenopausal	1107 61,07 (7,98)	1072 58,77 (8,79)	1030 58,97 (8,96)	993 58,62 (9,00)	955 58,49 (9,10)	897 58,35 (9,25)	862 59,82 (8,66)	849 59,82 (8,52)	783 59,77 (8,88)	-2,03 (0,17)	1110 60,58 (8,20)	1067 60,04 (8,49)	1059 59,60 (8,67)	1011 59,38 (8,73)	966 59,40 (8,71)	918 59,47 (8,82)	860 59,71 (8,72)	846 59,50 (8,80)	777 59,45 (9,03)	-1,15 (0,17)	-0,88 [-1,35;-0,41] 0,0003 -0,16 [-0,24;-0,07]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Datenschnitt: 01. Juli 2022 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT-ES Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Im Fall von mehreren Beobachtungen an einer Visite wurde der Mittelwert verwendet. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-ES Score haben. Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert existiert, gehen in die Analyse ein. B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine symptom scale; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy - Endokrine Symptome; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																				

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 (73) im Betrag nicht überschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,30; -0,09] für prämenopausale Patientinnen; -0,13 [-0,22; -0,05] für postmenopausale Patientinnen).

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

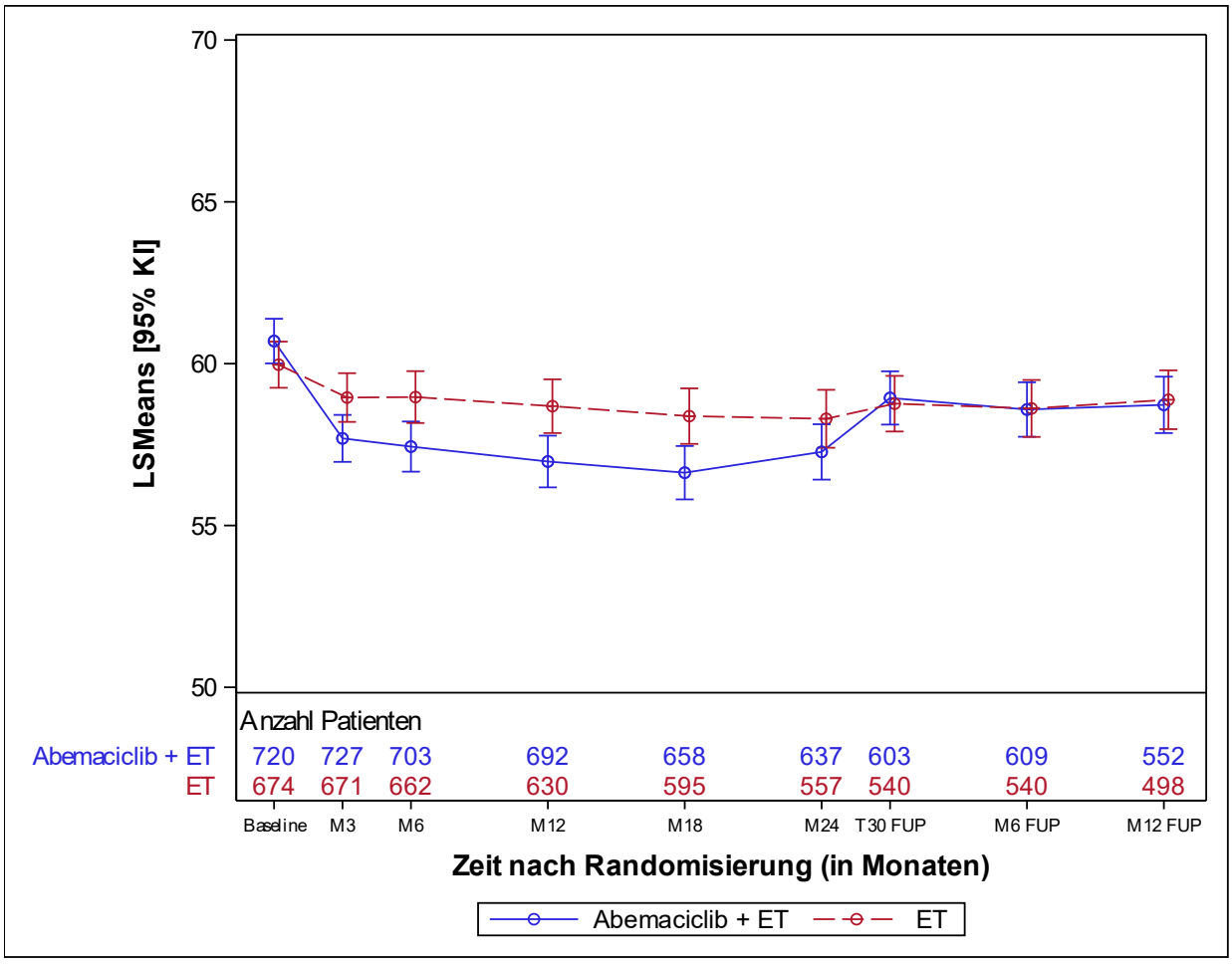


Abbildung 12: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)
ET: Endokrine Therapie; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

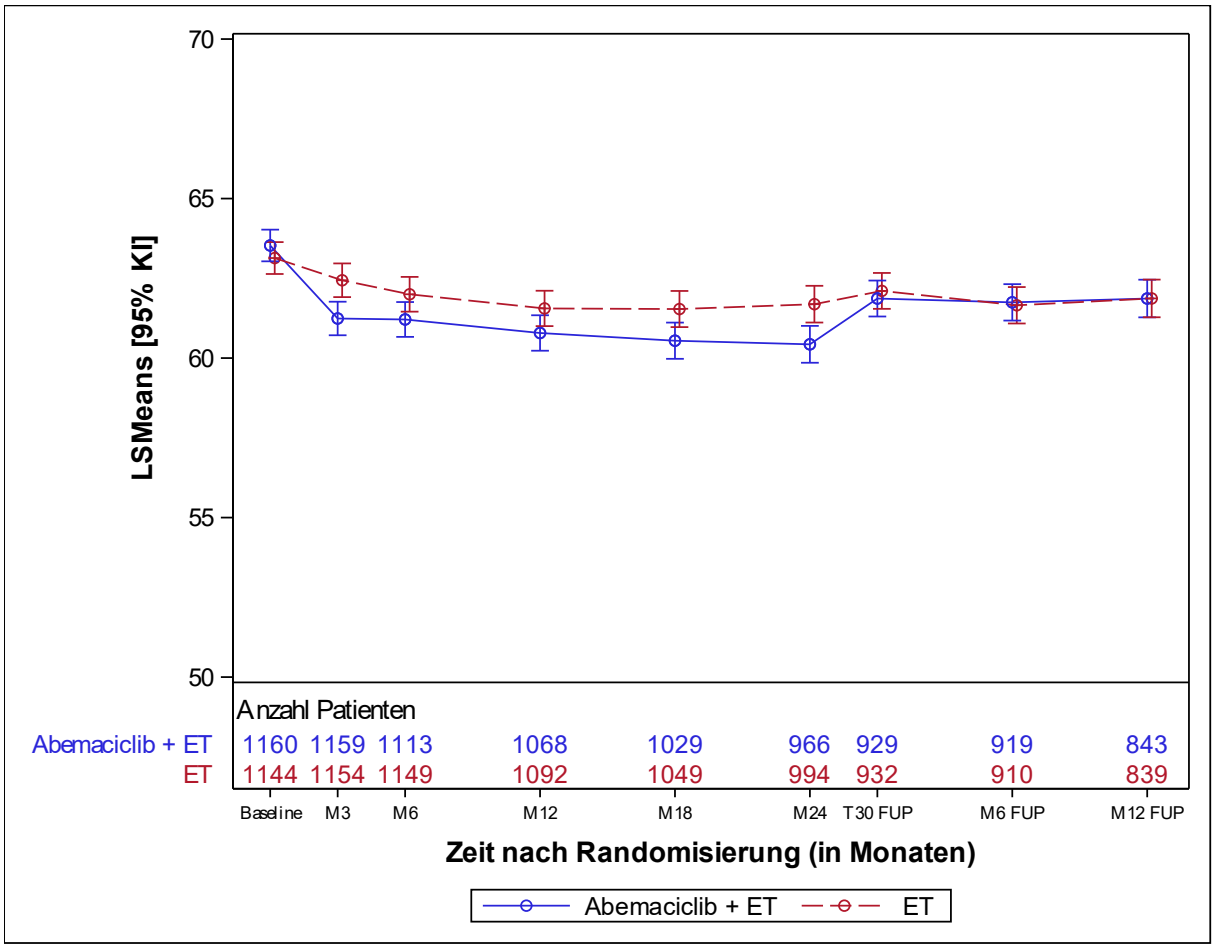


Abbildung 13: Verlaufskurven für FACT-ES 19 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

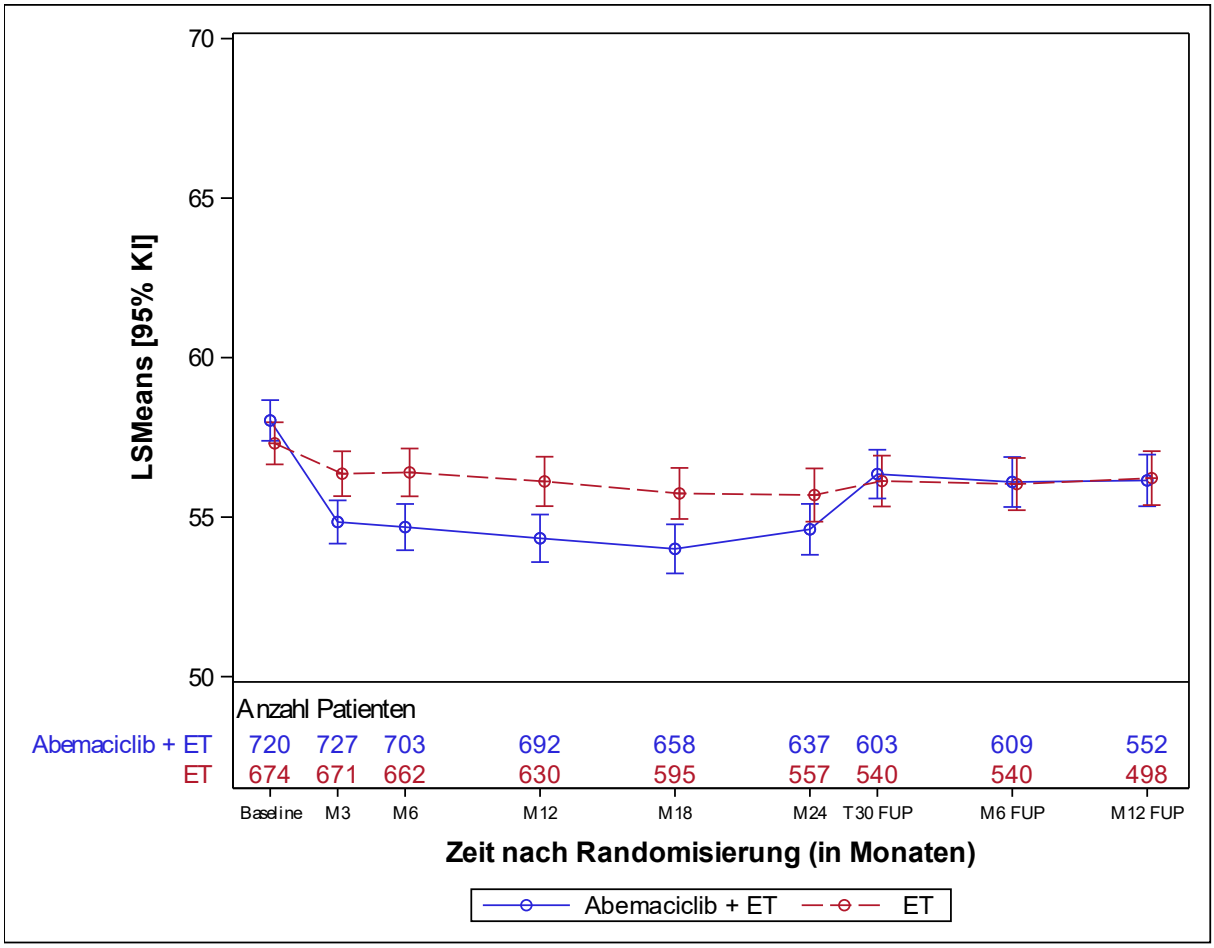


Abbildung 14: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

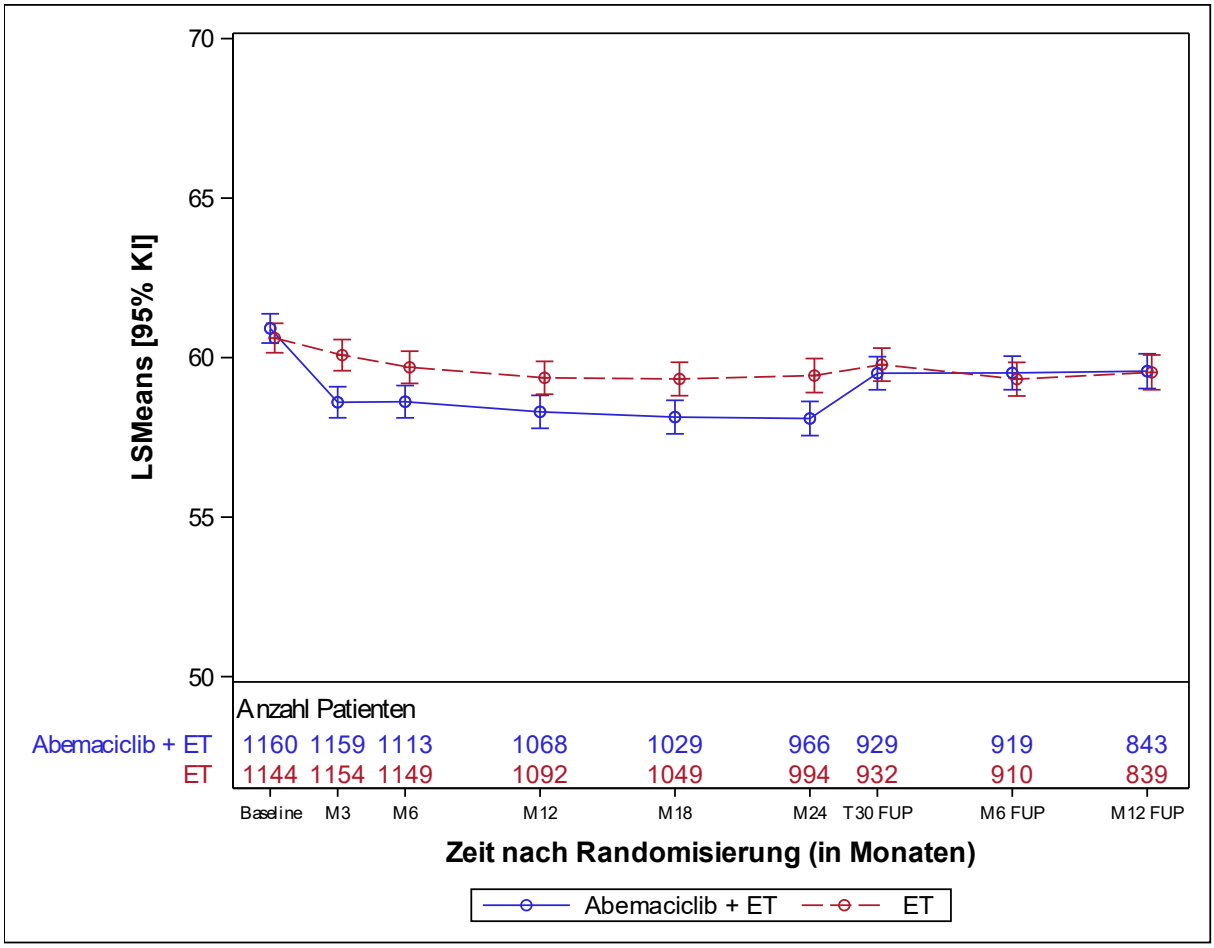


Abbildung 15: Verlaufskurven für ESS 18 (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (70) und bereits in verschiedenen Studien mit Brustkrebspatienten zur Erfassung der Lebensqualität unter einer ET herangezogen (97-103). 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	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: • Mammakarzinomspezifische Subskala (BCS) • Allgemeiner Teil des FACT-Fragebogens (FACT-G) o Körperliches Wohlbefinden (PWB) o Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) o Emotionales Wohlbefinden (EWB) o Funktionales Wohlbefinden (FWB) Zusätzlich wird der Endpunkt Trial Outcome Index (TOI), welcher sich aus PWB, FWB und BCS zusammensetzt untersucht. *MMRM – Verlauf und Veränderung zu Baseline* 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 zu Baseline wird mit dem (LS-)Mittel und Standardfehler für jeden Studienarm einzeln erfasst. Für Patienten mit Therapieabbruch wurden die Follow-Up Beobachtungen der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. 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. Zusätzlich werden Verlaufsgrafiken des (LS-)Mittel aus dem Modell dargestellt. *Datenschnitt* Es wurde der Datenschnitt vom 01.07.2022 analysiert, da es der aktuellste Datenschnitt ist, zu dem Ergebnisse des FACT-B erhoben wurden. *Analysepopulation* Für die Analyse wurde die Safety-Population (Kohorte 1) herangezogen.
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 4-47: 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**
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wird auf Basis der Kohorte 1 innerhalb der Safety-Population analysiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

anhand des FACT-B war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Rücklaufquoten des Fragebogens FACT zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01. Juli 2022 überstiegen in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von ≥70%. 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 4-48: 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	776	759 (97,8)	729	707 (97,0)
- Monat 3	756	728 (96,3)	709	673 (94,9)
- Monat 6	739	702 (95,0)	692	662 (95,7)
- Monat 12	736	695 (94,4)	693	630 (90,9)
- Monat 18	714	658 (92,2)	666	596 (89,5)
- Monat 24	678	638 (94,1)	616	559 (90,7)
- 30 Tage Follow-up	684	605 (88,5)	615	540 (87,8)
- 6 Monate Follow-up	676	609 (90,1)	609	540 (88,7)
- 12 Monate Follow-up	657	552 (84,0)	585	498 (85,1)
Postmenopausal				
- Baseline	1283	1246 (97,1)	1264	1228 (97,2)
- Monat 3	1235	1160 (93,9)	1237	1155 (93,4)
- Monat 6	1196	1115 (93,2)	1212	1151 (95,0)
- Monat 12	1186	1072 (90,4)	1205	1094 (90,8)
- Monat 18	1139	1035 (90,9)	1161	1052 (90,6)
- Monat 24	1066	978 (91,7)	1100	998 (90,7)
- 30 Tage Follow-up	1058	933 (88,2)	1087	933 (85,8)
- 6 Monate Follow-up	1055	922 (87,4)	1087	916 (84,3)
- 12 Monate Follow-up	1022	848 (83,0)	1057	842 (79,7)

Population - Visite	Abemaciclib+ET[1] Pat. in der Studie (N)	Abemaciclib+ET[1] Rücklaufquote n (%)	ET[1] Pat. in der Studie (N)	ET[1] Rücklaufquote n (%)
Datenschnitt: 01. Juli 2022 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Jeder Patient wird pro Visite nur einmal gezählt. In der Population Prämenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 39 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Prämenopausal, ET-Gruppe wurde für 34 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Postmenopausal, Abemaciclib+ET-Gruppe wurde für 83 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. In der Population Postmenopausal, ET-Gruppe wurde für 80 Patienten die Baseline nach Gabe der Studienmedikation erhoben. Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden, gehen in die Analysen ein. ET: Endokrine Therapie; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; n: Anzahl der Studienpatienten mit mindestens einer Antwort zum Fragebogen; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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)	M12 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)	M12 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	692 107,95 (17,83)	675 106,63 (18,97)	654 107,28 (20,04)	649 106,89 (20,08)	616 106,32 (20,61)	603 106,67 (21,11)	570 106,56 (21,21)	569 108,18 (20,09)	520 108,09 (20,79)	-1,12 (0,47)	648 106,68 (17,84)	632 106,81 (18,83)	614 108,23 (17,86)	585 108,74 (19,00)	553 108,91 (18,98)	524 108,78 (19,34)	508 109,51 (18,96)	506 108,67 (19,04)	467 108,47 (19,44)	1,05 (0,49)	-2,17 [-3,50;-0,85] 0,0013 -0,18 [-0,28;-0,07]
Postmenopausal	1105 108,31 (18,20)	1068 106,77 (18,94)	1026 107,22 (19,03)	986 106,57 (18,95)	948 106,44 (19,46)	897 105,74 (19,43)	855 106,90 (19,40)	845 106,90 (19,45)	783 107,33 (19,62)	-2,02 (0,37)	1111 107,74 (17,91)	1065 108,32 (17,96)	1056 108,24 (17,79)	1006 107,97 (18,12)	965 108,05 (18,60)	919 107,85 (18,68)	859 107,74 (19,02)	848 107,40 (18,86)	777 107,48 (18,90)	-0,21 (0,36)	-1,81 [-2,82;-0,80] 0,0005 -0,15 [-0,23;-0,07]
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS																					
Prämenopausal	693 23,71 (5,77)	678 24,40 (5,76)	656 24,57 (5,92)	651 24,19 (6,04)	617 24,05 (6,30)	604 23,92 (6,31)	571 23,64 (6,50)	571 23,89 (6,43)	521 23,94 (6,34)	0,35 (0,14)	649 23,39 (5,74)	633 24,09 (5,81)	619 24,39 (5,71)	587 24,45 (5,74)	556 24,50 (5,65)	524 24,30 (5,89)	509 24,88 (5,73)	506 24,56 (5,67)	468 24,23 (5,75)	0,89 (0,15)	-0,54 [-0,94;-0,14] 0,0076 -0,15 [-0,25;-0,04]
Postmenopausal	1107 23,93 (5,51)	1071 24,55 (5,44)	1032 24,61 (5,51)	992 24,03 (5,56)	953 24,05 (5,77)	905 23,89 (5,61)	859 24,04 (5,58)	848 24,09 (5,60)	786 24,16 (5,63)	0,21 (0,11)	1112 23,77 (5,64)	1065 24,36 (5,37)	1060 24,50 (5,29)	1011 24,44 (5,40)	968 24,49 (5,49)	922 24,36 (5,50)	862 24,42 (5,73)	853 24,35 (5,63)	781 24,21 (5,68)	0,57 (0,11)	-0,36 [-0,66;-0,06] 0,0178 -0,10 [-0,18;-0,02]
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB																					

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Prämenopausal	695 23,54 (4,14)	680 22,44 (4,75)	659 22,88 (4,69)	655 22,97 (4,63)	620 22,87 (4,66)	607 23,06 (4,83)	574 23,57 (4,53)	576 23,88 (4,39)	523 23,85 (4,56)	-0,43 (0,12)	649 23,25 (4,15)	634 23,12 (4,34)	621 23,47 (4,18)	587 23,58 (4,29)	558 23,62 (4,35)	527 23,62 (4,38)	511 23,87 (4,17)	507 23,69 (4,46)	468 23,78 (4,44)	0,10 (0,12)	-0,53 [-0,86;-0,20] 0,0016 -0,17 [-0,28;-0,07]
Postmenopausal	1109 23,44 (4,22)	1075 22,30 (4,74)	1033 22,53 (4,56)	997 22,63 (4,58)	961 22,44 (4,71)	909 22,52 (4,74)	864 23,23 (4,45)	851 23,20 (4,71)	789 23,50 (4,40)	-0,80 (0,09)	1112 23,14 (4,22)	1068 23,16 (4,26)	1063 23,26 (4,17)	1012 23,18 (4,21)	971 23,26 (4,27)	922 23,31 (4,37)	863 23,45 (4,23)	853 23,36 (4,39)	781 23,43 (4,41)	-0,06 (0,09)	-0,73 [-0,99;-0,47] <,0001 -0,24 [-0,32;-0,15]
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB																					
Prämenopausal	694 22,73 (4,80)	679 22,03 (4,82)	658 21,72 (5,45)	654 21,58 (5,46)	619 21,43 (5,41)	606 21,47 (5,51)	573 21,08 (5,50)	576 21,46 (5,18)	523 21,41 (5,48)	-1,13 (0,13)	649 22,33 (5,00)	634 21,59 (5,27)	620 21,62 (5,27)	587 21,76 (5,15)	558 21,68 (5,06)	527 21,69 (5,09)	511 21,60 (5,05)	507 21,64 (5,20)	468 21,45 (5,35)	-0,79 (0,14)	-0,34 [-0,71;0,03] 0,0707 -0,10 [-0,21;0,01]
Postmenopausal	1109 22,61 (5,18)	1075 22,21 (5,44)	1034 21,94 (5,35)	996 21,96 (5,37)	961 21,83 (5,37)	909 21,61 (5,51)	863 21,68 (5,65)	851 21,58 (5,60)	789 21,60 (5,56)	-0,76 (0,11)	1112 22,66 (5,05)	1068 22,14 (5,34)	1061 22,14 (5,26)	1012 21,93 (5,26)	971 21,78 (5,29)	921 21,70 (5,43)	863 21,63 (5,41)	853 21,48 (5,42)	780 21,56 (5,42)	-0,77 (0,11)	0,00 [-0,29;0,29] 0,9964 0,00 [-0,08;0,08]
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB																					
Prämenopausal	695 18,13 (4,09)	679 18,27 (4,11)	657 18,32 (4,09)	654 18,20 (4,23)	620 18,07 (4,09)	607 18,26 (4,03)	573 18,23 (4,29)	573 18,34 (4,05)	521 18,36 (4,24)	0,06 (0,10)	649 18,00 (4,18)	634 18,03 (4,31)	617 18,33 (3,96)	586 18,27 (4,10)	557 18,38 (4,03)	527 18,36 (4,07)	511 18,49 (4,07)	507 18,20 (4,07)	467 18,33 (4,14)	0,14 (0,11)	-0,08 [-0,37;0,22] 0,6031 -0,03 [-0,14;0,08]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Postmenopausal	1107 18,55 (3,99)	1072 18,63 (4,02)	1031 18,80 (3,98)	991 18,63 (4,09)	954 18,72 (3,81)	901 18,53 (4,01)	861 18,59 (4,08)	848 18,77 (3,94)	786 18,70 (3,90)	0,01 (0,08)	1111 18,53 (4,15)	1067 18,76 (4,08)	1060 18,75 (3,91)	1011 18,70 (3,93)	968 18,72 (4,09)	920 18,68 (3,91)	859 18,60 (3,98)	848 18,53 (4,04)	778 18,40 (4,19)	0,03 (0,08)	-0,03 [-0,24;0,19] 0,8016 -0,01 [-0,09;0,07]
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB																					
Prämenopausal	694 19,88 (5,21)	677 19,57 (5,33)	656 19,80 (5,71)	652 19,96 (5,47)	619 19,98 (5,61)	606 20,01 (5,84)	572 20,09 (5,66)	573 20,59 (5,28)	521 20,54 (5,45)	0,12 (0,13)	648 19,69 (5,27)	633 19,91 (5,38)	617 20,41 (5,25)	585 20,62 (5,31)	557 20,76 (5,24)	527 20,80 (5,28)	510 20,75 (5,14)	507 20,61 (5,32)	467 20,68 (5,33)	0,63 (0,14)	-0,51 [-0,89;-0,13] 0,0080 -0,15 [-0,25;-0,04]
Postmenopausal	1107 19,75 (5,67)	1072 19,05 (5,80)	1031 19,36 (5,62)	991 19,32 (5,57)	954 19,37 (5,49)	901 19,19 (5,66)	861 19,37 (5,67)	847 19,20 (5,78)	786 19,35 (5,90)	-0,62 (0,11)	1111 19,65 (5,65)	1067 19,95 (5,25)	1061 19,60 (5,43)	1010 19,77 (5,46)	968 19,84 (5,47)	920 19,83 (5,43)	860 19,64 (5,47)	849 19,65 (5,52)	778 19,91 (5,57)	-0,01 (0,11)	-0,61 [-0,91;-0,30] <,0001 -0,17 [-0,25;-0,08]
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)																					
Prämenopausal	694 84,26 (13,69)	677 82,29 (14,85)	656 82,70 (15,61)	652 82,68 (15,48)	619 82,34 (15,63)	606 82,79 (16,27)	572 82,97 (16,27)	573 84,27 (15,20)	521 84,16 (16,01)	-1,44 (0,37)	648 83,29 (13,97)	633 82,68 (14,81)	616 83,85 (14,12)	585 84,27 (14,90)	556 84,42 (14,96)	527 84,47 (14,97)	510 84,70 (14,76)	507 84,14 (15,04)	467 84,24 (15,30)	0,14 (0,39)	-1,58 [-2,64;-0,52] 0,0035 -0,16 [-0,27;-0,05]
Postmenopausal	1107 84,38 (14,38)	1072 82,20 (15,20)	1029 82,64 (15,14)	990 82,55 (14,94)	954 82,35 (15,21)	901 81,87 (15,35)	860 82,89 (15,37)	847 82,77 (15,46)	786 83,16 (15,46)	-2,20 (0,29)	1111 83,97 (14,16)	1067 83,99 (14,19)	1058 83,72 (14,18)	1008 83,56 (14,40)	968 83,58 (14,71)	919 83,49 (14,78)	859 83,33 (14,76)	848 83,04 (14,85)	777 83,28 (14,84)	-0,79 (0,29)	-1,41 [-2,22;-0,60] 0,0007 -0,14 [-0,23;-0,06]

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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Veränderung des TOI																					
Prämenopausal	692 67,10 (12,43)	675 66,36 (13,28)	654 67,27 (13,76)	649 67,14 (13,81)	616 66,86 (14,24)	603 66,95 (14,58)	570 67,26 (14,25)	569 68,38 (13,65)	520 68,33 (13,91)	0,01 (0,32)	648 66,32 (12,36)	632 67,14 (12,74)	615 68,31 (12,15)	585 68,68 (12,80)	553 68,89 (12,78)	524 68,74 (13,03)	508 69,45 (12,55)	506 68,84 (12,77)	467 68,69 (13,02)	1,67 (0,33)	-1,65 [-2,55;-0,75] 0,0003 -0,20 [-0,30;-0,09]
Postmenopausal	1105 67,14 (12,62)	1068 65,92 (12,98)	1026 66,50 (12,89)	987 65,99 (12,99)	948 65,88 (13,43)	897 65,60 (13,39)	856 66,66 (13,10)	845 66,55 (13,29)	783 67,04 (13,26)	-1,24 (0,25)	1111 66,55 (12,41)	1065 67,44 (12,19)	1059 67,37 (12,10)	1006 67,35 (12,28)	965 67,58 (12,61)	920 67,50 (12,68)	860 67,50 (12,82)	849 67,36 (12,85)	778 67,54 (13,11)	0,52 (0,25)	-1,76 [-2,46;-1,05] <,0001 -0,21 [-0,29;-0,12]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. Im Fall von mehreren Beobachtungen an einer Visite wurde der Mittelwert verwendet. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT Score haben.
Nur Baseline-Werte, die vor Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert existiert, gehen in die Analyse ein.

B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ET: Endokrine Therapie; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FWB: funktionales Wohlbefinden; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; 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 und familiäres Wohlbefinden; 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 (73) im Betrag nicht überschritten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,18 [-0,28; -0,07] für prämenopausale Patientinnen; -0,15 [-0,23; -0,07] 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.

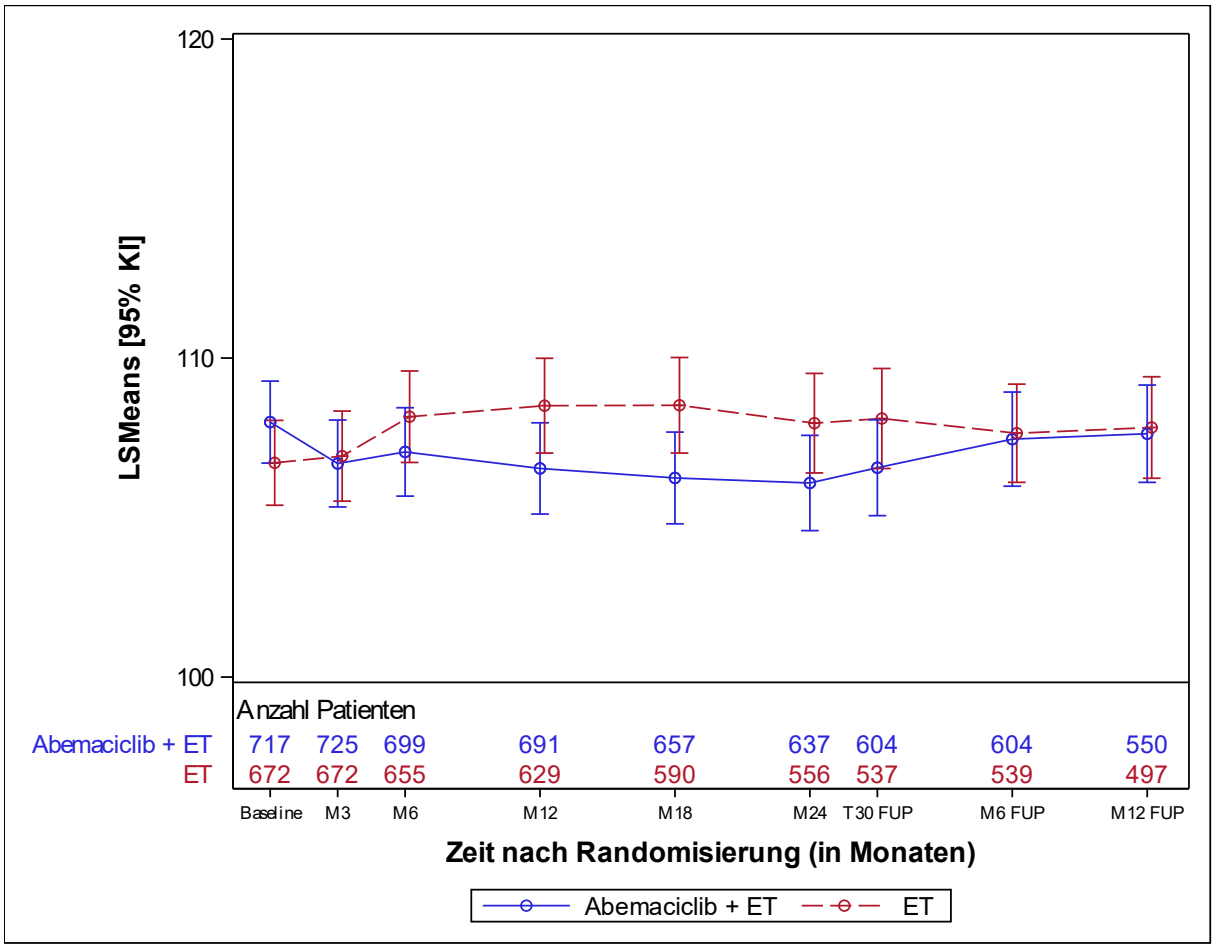


Abbildung 16: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)

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

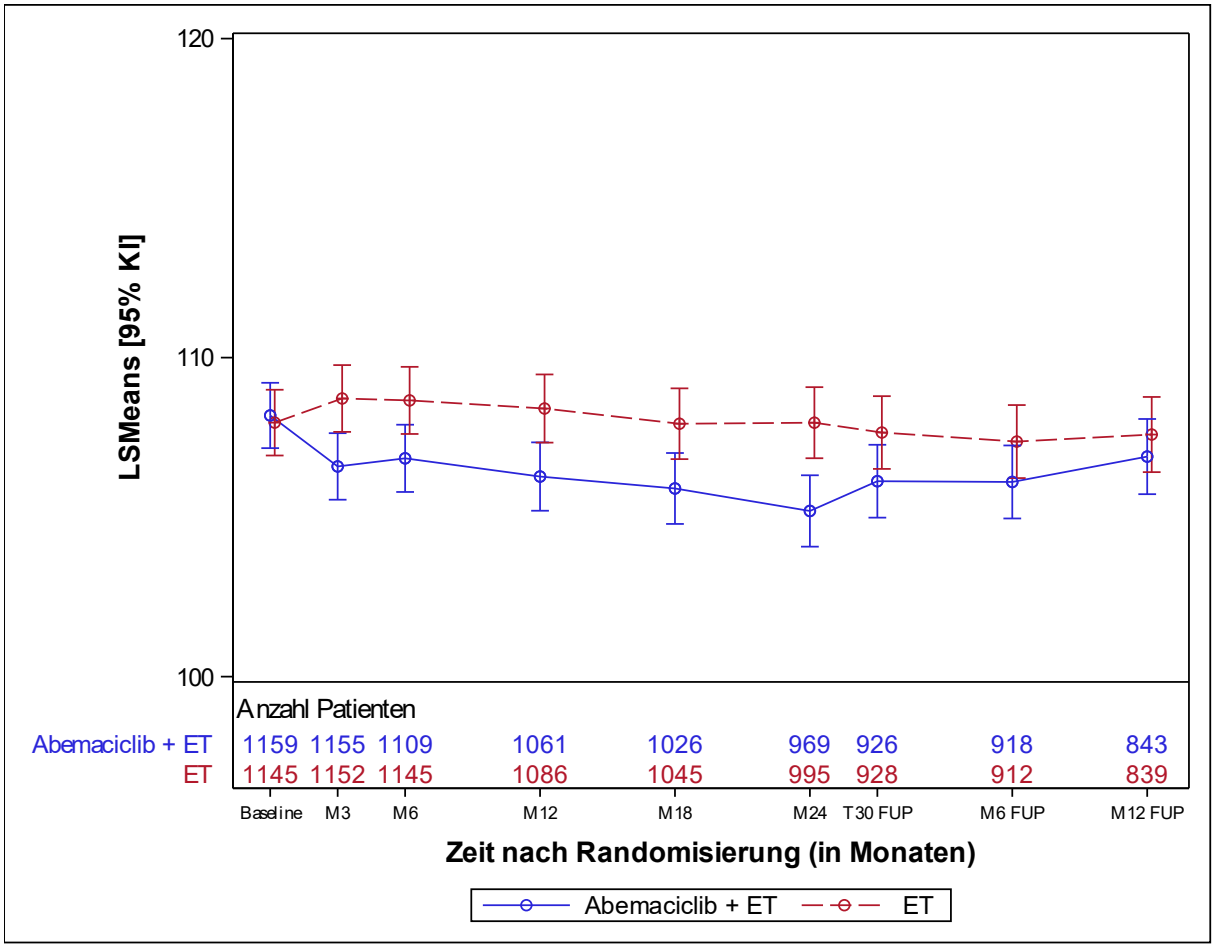


Abbildung 17: Verlaufskurven für FACT-B (Gesamtscore) (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt: 01. Juli 2022)
ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FUP: Follow-Up; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; M: Monat; T: Tag

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

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (73) und G-BA (37) 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 (18), 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 (19-24). 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
monarchE	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. Folgende Ereignisse wurden betrachtet: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • 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): o Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl

Studie	Operationalisierung
	○ Infektionen (SOC) ○ Diarrhoe (PT) ○ Hepatische Ereignisse (CMQ) ○ Venöse Thromboembolie (CMQ) ○ ILD/Pneumonitis (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 ≥10% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei ≥5% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥1% in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse die bei ≥5% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und ≥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) *Raten der unerwünschten Ereignisse* 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. *Datenschnitt* Es wurde der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 15.07.2025 analysiert. Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.07.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. *Analysepopulation* Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (Kohorte 1) (hier auch Randomized-and-Treated-Population genannt).

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

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 4-51: 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
monarchE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird auf Basis der Kohorte 1 innerhalb der Safety-Population analysiert. Unerwünschte Ereignisse war ein sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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	761/776 (98,1)	640/729 (87,8)	1,12 [1,09; 1,15] <,0001[2]	7,06 [4,04; 12,31] <,0001[3]	10,3 [7,7; 12,8] <,0001[3]
Postmenopausal	1260/1283 (98,2)	1118/1264 (88,4)	1,11 [1,09; 1,13] <,0001[2]	7,15 [4,58; 11,19] <,0001[3]	9,8 [7,9; 11,7] <,0001[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					
Prämenopausal	96/776 (12,4)	60/729 (8,2)	1,50 [1,11; 2,04] 0,0091[2]	1,57 [1,12; 2,21] 0,0084[3]	4,1 [1,1; 7,2] 0,0084[3]
Postmenopausal	206/1283 (16,1)	128/1264 (10,1)	1,59 [1,29; 1,95] <,0001[2]	1,70 [1,34; 2,15] <,0001[3]	5,9 [3,3; 8,5] <,0001[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3					
Prämenopausal	371/776 (47,8)	109/729 (15,0)	3,20 [2,65; 3,86] <,0001[2]	5,21 [4,07; 6,67] <,0001[3]	32,9 [28,5; 37,2] <,0001[3]
Postmenopausal	648/1283 (50,5)	220/1264 (17,4)	2,90 [2,54; 3,31] <,0001[2]	4,84 [4,04; 5,81] <,0001[3]	33,1 [29,7; 36,5] <,0001[3]
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Prämenopausal	94/776 (12,1)	6/729 (0,8)	14,72 [6,49; 33,39] <,0001[2]	16,61 [7,23; 38,16] <,0001[3]	11,3 [8,9; 13,7] <,0001[3]
Postmenopausal	282/1283 (22,0)	15/1264 (1,2)	18,52 [11,08; 30,95] <,0001[2]	23,46 [13,86; 39,69] <,0001[3]	20,8 [18,4; 23,1] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) war im Behandlungsarm mit Abemaciclib signifikant höher als im Behandlungsarm mit ET. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ist dies nicht bewertungsrelevant.

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=1,50 ([95%-KI], p-Wert: [1,11; 2,04], 0,0091), RR=3,20 ([95%-KI], p-Wert: [2,65; 3,86], <0,0001), bzw. RR=14,72 ([95%-KI], p-Wert: [6,49; 33,39], <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=1,59 ([95%-KI], p-Wert: [1,29; 1,95], <0,0001), RR=2,90 ([95%-KI], p-Wert: [2,54; 3,31], <0,0001), bzw. RR=18,52 ([95%-KI], p-Wert: [11,08; 30,95], <0,0001).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	362/776 (46,6)	63/729 (8,6)	5,40 [4,21; 6,92] <,0001[2]	9,24 [6,89; 12,41] <,0001[3]	38,0 [33,9; 42,1] <,0001[3]
Postmenopausal	559/1283 (43,6)	51/1264 (4,0)	10,80 [8,19; 14,23] <,0001[2]	18,36 [13,59; 24,82] <,0001[3]	39,5 [36,6; 42,5] <,0001[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl					
Prämenopausal	146/776 (18,8)	11/729 (1,5)	12,47 [6,81; 22,82] <,0001[2]	15,13 [8,12; 28,18] <,0001[3]	17,3 [14,4; 20,2] <,0001[3]
Postmenopausal	259/1283 (20,2)	8/1264 (0,6)	31,90 [15,85; 64,18] <,0001[2]	39,71 [19,55; 80,64] <,0001[3]	19,6 [17,3; 21,8] <,0001[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl					
Prämenopausal	0/776 (0,0)	0/729 (0,0)	NB	NB	NB
Postmenopausal	2/1283 (0,2)	0/1264 (0,0)	4,93 [0,24;102,50] 0,3032[2]	4,93 [0,24;102,87] 0,4998[4]	0,2 [-0,1; 0,4] 0,4998[4]

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
Datenschnitt: 15. Juli 2025 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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. ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

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

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich bei dem PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR=5,40 ([95%-KI], p-Wert: [4,21; 6,92], <0,0001) zuungunsten von Abemaciclib. Schwere Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (unerwünschtes Ereignis CTCAE ≥3) traten ebenfalls signifikant häufiger mit RR = 12,47 ([95%-KI], p-Wert: [6,81; 22,82], <0,0001) im Abemaciclib-Arm auf. Schwerwiegende Ereignisse traten für diesen PT nicht auf.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich bei dem PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied mit RR=10,80 ([95%-KI], p-Wert: [8,19; 14,23], <0,0001). Schwere Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl traten ebenfalls signifikant häufiger mit RR=31,90 ([95%-KI], p-Wert: [15,85; 64,18], <0,0001) im Abemaciclib-Arm auf. Schwerwiegende Ereignisse traten für diesem PT nur bei 2 Patientinnen auf.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen (SOC) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	425/776 (54,8)	303/729 (41,6)	1,32 [1,18; 1,47] <,0001[2]	1,70 [1,39; 2,09] <,0001[3]	13,2 [8,2; 18,2] <,0001[3]
Postmenopausal	607/1283 (47,3)	464/1264 (36,7)	1,29 [1,17; 1,41] <,0001[2]	1,55 [1,32; 1,81] <,0001[3]	10,6 [6,8; 14,4] <,0001[3]

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 CTCAE Grad ≥ 3: SOC Infektionen					
Prämenopausal	37/776 (4,8)	17/729 (2,3)	2,04 [1,16; 3,60] 0,0131[2]	2,10 [1,17; 3,76] 0,0111[3]	2,4 [0,6; 4,3] 0,0111[3]
Postmenopausal	71/1283 (5,5)	35/1264 (2,8)	2,00 [1,34; 2,97] 0,0006[2]	2,06 [1,36; 3,11] 0,0005[3]	2,8 [1,2; 4,3] 0,0005[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen					
Prämenopausal	34/776 (4,4)	19/729 (2,6)	1,68 [0,97; 2,92] 0,0652[2]	1,71 [0,97; 3,03] 0,0619[3]	1,8 [-0,1; 3,6] 0,0619[3]
Postmenopausal	70/1283 (5,5)	33/1264 (2,6)	2,09 [1,39; 3,14] 0,0004[2]	2,15 [1,41; 3,28] 0,0003[3]	2,8 [1,3; 4,4] 0,0003[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

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 zuungunsten von Abemaciclib mit RR=1,32 ([95%-KI], p-Wert: [1,18; 1,47], <0,0001). Bei schweren Infektionen zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko unter Abemaciclib mit RR=2,04 ([95%-KI], p-Wert: [1,16; 3,60], 0,0131). Bei 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=1,29 ([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=2,00 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 2,97], 0,0006) bzw. RR=2,09 ([95%-KI], p-Wert: [1,39; 3,14], 0,0004).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Diarrhoe (PT) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	642/776 (82,7)	43/729 (5,9)	14,03 [10,48; 18,78] <,0001[2]	76,43 [53,33;109,55] <,0001[3]	76,8 [73,7; 80,0] <,0001[3]
Postmenopausal	1060/1283 (82,6)	111/1264 (8,8)	9,41 [7,86; 11,26] <,0001[2]	49,38 [38,74; 62,92] <,0001[3]	73,8 [71,2; 76,4] <,0001[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: PT Diarrhoe					
Prämenopausal	46/776 (5,9)	3/729 (0,4)	14,40 [4,50; 46,11] <,0001[2]	15,25 [4,72; 49,25] <,0001[3]	5,5 [3,8; 7,2] <,0001[3]
Postmenopausal	125/1283 (9,7)	2/1264 (0,2)	61,57 [15,26;248,40] <,0001[2]	68,11 [16,81;276,00] <,0001[3]	9,6 [7,9; 11,2] <,0001[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe					
Prämenopausal	1/776 (0,1)	0/729 (0,0)	2,82 [0,12; 69,08] 0,5255[2]	2,82 [0,11; 69,38] 1,0000[4]	0,1 [-0,1; 0,4] 1,0000[4]
Postmenopausal	11/1283 (0,9)	0/1264 (0,0)	22,66 [1,34;384,12] 0,0307[2]	22,86 [1,35;388,26] 0,0010[3]	0,9 [0,4; 1,4] 0,0010[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

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 = 14,03 ([95%-KI], p-Wert: [10,48; 18,78], <0,0001). Auch schwere unerwünschte Ereignisse traten signifikant häufiger mit RR=14,40 ([95%-KI], p-Wert: [4,50; 46,11], <0,0001) 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=9,41 ([95%-KI], p-Wert:

[7,86; 11,26], <0,0001). Auch das Risiko für eine schwere Diarrhoe war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht mit RR = 61,57 ([95%-KI], p-Wert: [15,26; 248,40], <0,0001). Bei 0,9% der postmenopausalen Patientinnen traten schwerwiegende Diarrhoen im Abemaciclib-Arm mit einem statistisch signifikanten Unterschied mit RR = 22,66. ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 384,12], 0,0307) auf.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hepatische Ereignisse aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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	147/776 (18,9)	86/729 (11,8)	1,61 [1,26; 2,05] 0,0002[2]	1,75 [1,31; 2,33] 0,0001[3]	7,1 [3,5; 10,8] 0,0001[3]
Postmenopausal	233/1283 (18,2)	158/1264 (12,5)	1,45 [1,21; 1,75] <,0001[2]	1,55 [1,25; 1,93] <,0001[3]	5,7 [2,9; 8,4] <,0001[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Hepatische Ereignisse					
Prämenopausal	31/776 (4,0)	4/729 (0,5)	7,28 [2,58; 20,52] 0,0002[2]	7,54 [2,65; 21,47] <,0001[3]	3,4 [2,0; 4,9] <,0001[3]
Postmenopausal	60/1283 (4,7)	14/1264 (1,1)	4,22 [2,37; 7,51] <,0001[2]	4,38 [2,44; 7,88] <,0001[3]	3,6 [2,3; 4,9] <,0001[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse					
Prämenopausal	4/776 (0,5)	0/729 (0,0)	8,46 [0,46;156,78] 0,1519[2]	8,50 [0,46;158,13] 0,1252[4]	0,5 [0,0; 1,0] 0,1252[4]
Postmenopausal	4/1283 (0,3)	1/1264 (0,1)	3,94 [0,44; 35,21] 0,2197[2]	3,95 [0,44; 35,39] 0,3746[4]	0,2 [-0,1; 0,6] 0,3746[4]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

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. Der Großteil der hepatischen Ereignisse war nicht schwer und die Behandlungseffekte daher nicht fazitrelevant. Bei schweren unerwünschten Ereignissen besteht auf Basis des RR = 7,28 ([95%-KI], p-Wert: [2,58; 20,52], 0,0002) ein signifikanter Behandlungseffekt. Schwerwiegende hepatische Ereignisse traten nur bei 4 der prämenopausalen Patientinnen auf, ohne einen signifikanten Behandlungsunterschied.

Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich bei hepatischen Ereignissen signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Abemaciclib in den Kategorien unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥. Das Risiko für ein schweres und damit fazitrelevantes Ereignis war dabei auf Basis des RR = 4,22 ([95%-KI], p-Wert: [2,37; 7,51], <0,0001) signifikant erhöht. Schwerwiegende hepatische Ereignisse traten nur bei 5 Patientinnen ohne einen signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Venöse Thromboembolie aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population - Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	14/776 (1,8)	5/729 (0,7)	2,63 [0,95; 7,27] 0,0621[2]	2,66 [0,95; 7,42] 0,0522[3]	1,1 [0,0; 2,2] 0,0522[3]
Postmenopausal	45/1283 (3,5)	9/1264 (0,7)	4,93 [2,42; 10,03] <,0001[2]	5,07 [2,47; 10,41] <,0001[3]	2,8 [1,7; 3,9] <,0001[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Venöse Thromboembolie					
Prämenopausal	6/776 (0,8)	1/729 (0,1)	5,64 [0,68; 46,71] 0,1090[2]	5,67 [0,68; 47,23] 0,1254[4]	0,6 [-0,0; 1,3] 0,1254[4]
Postmenopausal	15/1283 (1,2)	4/1264 (0,3)	3,69 [1,23; 11,10] 0,0199[2]	3,73 [1,23; 11,26] 0,0124[3]	0,9 [0,2; 1,5] 0,0124[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie					
Prämenopausal	5/776 (0,6)	2/729 (0,3)	2,35 [0,46; 12,07] 0,3066[2]	2,36 [0,46; 12,19] 0,4536[4]	0,4 [-0,3; 1,0] 0,4536[4]
Postmenopausal	17/1283 (1,3)	5/1264 (0,4)	3,35 [1,24; 9,05] 0,0172[2]	3,38 [1,24; 9,19] 0,0113[3]	0,9 [0,2; 1,6] 0,0113[3]

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
Datenschnitt: 15. Juli 2025 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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. ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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					

Venöse Thromboembolien traten im Behandlungsarm mit Abemaciclib häufiger als im Behandlungsarm mit ET auf.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich bei venösen Thromboembolien jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied mit RR=4,93 ([95%-KI], p-Wert: [2,42; 10,03], <0,0001). Das Risiko für eine schwere sowie schwerwiegende venöse Thromboembolie war unter der Behandlung mit Abemaciclib erhöht mit RR=3,69 ([95%-KI], p-Wert: [1,23; 11,10], 0,0199), bzw. RR=3,35 ([95%-KI], p-Wert: [1,24; 9,05], 0,0172).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: ILD/Pneumonitis aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	34/776 (4,4)	14/729 (1,9)	2,28 [1,23; 4,22] 0,0085[2]	2,34 [1,25; 4,40] 0,0066[3]	2,5 [0,7; 4,2] 0,0066[3]
Postmenopausal	31/1283 (2,4)	16/1264 (1,3)	1,91 [1,05; 3,47] 0,0342[2]	1,93 [1,05; 3,55] 0,0310[3]	1,2 [0,1; 2,2] 0,0310[3]
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: ILD/Pneumonitis					
Prämenopausal	2/776 (0,3)	0/729 (0,0)	4,70 [0,23; 97,68] 0,3177[2]	4,71 [0,23; 98,26] 0,5002[4]	0,3 [-0,1; 0,6] 0,5002[4]
Postmenopausal	6/1283 (0,5)	1/1264 (0,1)	5,91 [0,71; 49,03] 0,0997[2]	5,93 [0,71; 49,36] 0,1246[4]	0,4 [-0,0; 0,8] 0,1246[4]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis					

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
Prämenopausal	3/776 (0,4)	0/729 (0,0)	6,58 [0,34;127,10] 0,2126[2]	6,60 [0,34;128,03] 0,2502[4]	0,4 [-0,1; 0,8] 0,2502[4]
Postmenopausal	7/1283 (0,5)	1/1264 (0,1)	6,90 [0,85; 55,97] 0,0707[2]	6,93 [0,85; 56,40] 0,0699[4]	0,5 [0,0; 0,9] 0,0699[4]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; ILD: Interstitial Lung Disease; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

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

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich lediglich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Abemaciclib (RR [95%-KI], p-Wert: 2,28 [1,23; 4,22], 0,0085).

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich ebenfalls 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], 0,0342).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT monarchE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, Datenschnitt: 15. Juli 2025)

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: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)					
Prämenopausal	55/776 (7,1)	33/729 (4,5)	1,57 [1,03; 2,38] 0,0362[2]	1,61 [1,03; 2,51] 0,0343[3]	2,6 [0,2; 4,9] 0,0343[3]
Postmenopausal	102/1283 (8,0)	68/1264 (5,4)	1,48 [1,10; 1,99] 0,0099[2]	1,52 [1,11; 2,09] 0,0094[3]	2,6 [0,6; 4,5] 0,0094[3]

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 CTCAE Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Prämenopausal	3/776 (0,4)	1/729 (0,1)	2,82 [0,29; 27,03] 0,3691[2]	2,83 [0,29; 27,22] 0,6252[4]	0,2 [-0,3; 0,8] 0,6252[4]
Postmenopausal	13/1283 (1,0)	4/1264 (0,3)	3,20 [1,05; 9,79] 0,0413[2]	3,22 [1,05; 9,92] 0,0308[3]	0,7 [0,1; 1,3] 0,0308[3]
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Prämenopausal	4/776 (0,5)	0/729 (0,0)	8,46 [0,46;156,78] 0,1519[2]	8,50 [0,46;158,13] 0,1252[4]	0,5 [0,0; 1,0] 0,1252[4]
Postmenopausal	9/1283 (0,7)	4/1264 (0,3)	2,22 [0,68; 7,18] 0,1843[2]	2,23 [0,68; 7,24] 0,1728[3]	0,4 [-0,2; 0,9] 0,1728[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; Postmenopausal: 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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

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

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich lediglich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib (RR [95%-KI], p-Wert: 1,57 [1,03; 2,38], 0,0362).

Für postmenopausale Patientinnen zeigten sich bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib in den Kategorien unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades sowie unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3. Das Risiko für ein schweres und damit fazitrelevantes Ereignis war dabei auf Basis des RR=3,20 ([95%-KI], p-Wert: [1,05; 9,79], 0,0413) signifikant erhöht.

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, also SOC oder PT mit mindestens 1% der Patienten mit Ereignis, bei prämenopausalen Patientinnen zwar für einen

Großteil der SOC bzw. PT signifikant häufiger im Behandlungsarm mit Abemaciclib auftraten, jedoch selten schwerwiegend waren. Lediglich in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse traten bei mindestens 10 Patientinnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in einem Behandlungsarm auf. Dabei zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Diarrhoe, Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt.

Häufige unerwünschte Ereignisse waren auch bei postmenopausalen Patientinnen in seltenen Fällen auch schwer oder schwerwiegend. So war bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Pneumonie der einzige PT, welcher bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm auftrat. Dabei zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt. In den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gefäßerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 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 folgenden SOC auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Untersuchungen. Der Behandlungsunterschied auf Ebene dieser SOC zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich in den folgenden PT: ALT erhöht, Anämie, AST erhöht, Diarrhoe, Ermüdung, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hypokaliämie, Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt sowie Thrombozytenzahl vermindert.

Das in der Studie monarchE 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 im finalen Datenschnitt der Studie monarchE keine neuen Sicherheitssignale auf.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 (73) und G-BA (37) 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 (13). Folglich sind auch die dargestellten Resultate zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie monarchE 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. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für prä- und postmenopausale Patientinnen werden im Folgenden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt.

Tabelle 4-60 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – 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.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IDFS	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
DRFS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand											
Veränderung der EQ-5D VAS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität / Symptomatik											
Veränderung des FACIT-Fatigue	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des FACT-ES 19	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des ESS 18	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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**
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des TOI	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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: SOC Infektionen	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	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.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	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.

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**
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.
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.
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.

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**

●: 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.

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 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – 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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○

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**
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Veränderung des TOI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○
Unerwünschte Ereignisse[3]											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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.

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: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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.	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	○	○	○	○	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.
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.

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: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n.d.	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	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.

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 4-62 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 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – prämenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG PS**
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse[1]											
Gesamtüberleben	NB	0,9995	0,6476	0,1047	0,2670	0,9795	0,2531	0,5600	0,4502	0,9149	0,1240
IDFS	NB	0,4619	0,9816	0,6111	0,6186	0,8338	0,5540	0,7986	0,8338	0,9700	0,4715
DRFS	NB	0,2791	0,9038	0,2921	0,2806	0,6260	0,4788	0,3308	0,6524	0,9830	0,9518
Gesundheitszustand[2]											
Veränderung der EQ-5D VAS	NB	0,5037	0,8635	0,4187	0,2262	0,8562	0,3390	0,4500	0,9821	0,8123	0,3183
Lebensqualität / Symptomatik[2]											
Veränderung des FACIT-Fatigue	NB	NB	0,6106	0,1193	0,2657	**0,0370**	0,9678	0,1319	0,9213	0,4124	0,9953
Veränderung des FACT-ES 19	NB	0,4338	0,5671	0,3535	0,5641	0,2361	0,2926	0,1735	0,6219	0,3144	0,1921
Veränderung des ESS 18	NB	0,5281	0,5710	0,4747	0,5350	0,1914	0,4003	0,2503	0,5782	0,1884	0,1651
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	NB	0,7327	0,7375	0,5785	0,5677	0,4302	0,9019	0,4094	0,7924	0,3849	0,4634
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	NB	NB	0,7210	0,8049	0,3768	0,1150	0,6251	0,4032	0,4420	0,6132	**0,0173**
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	NB	0,9779	0,8610	0,3796	0,2266	**0,0076**	0,4849	**0,0377**	0,7372	0,6866	0,7901
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	NB	0,5302	0,8609	0,8293	0,7858	0,7000	0,9212	0,0784	0,9308	0,2594	0,6077
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	NB	**0,0343**	0,3214	0,7394	0,5166	0,7347	0,5109	**0,0288**	0,5536	0,2674	**0,0157**
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	NB	0,1810	0,3022	0,2678	0,7236	0,4816	0,5721	0,7854	0,7276	0,9209	0,8670

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG PS**
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	NB	0,3525	0,4374	0,3748	0,5417	0,6172	0,9450	0,3281	0,6715	0,3531	0,7635
Veränderung des TOI	NB	0,9795	0,9094	0,6069	0,4970	0,0732	0,6371	0,4975	0,8116	0,7407	0,5789
Unerwünschte Ereignisse[3]											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	NB	**0,0055**	0,2950	0,5113	0,6508	0,1662	0,1482	**<,0001**	**0,0404**	0,1739	**0,0373**
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	NB	0,9349	0,6515	0,3759	0,2513	0,4128	0,7599	0,5758	0,7200	0,5248	0,4815
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	NB	0,9050	**0,0146**	0,3070	0,7578	0,6459	0,6418	0,5322	**0,0158**	0,6470	0,8234
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	0,8225	0,6083	0,6579	0,9919	0,8147	0,5979	0,6932	0,8150	0,6569	0,9762
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	NB	0,0976	0,4824	0,5143	0,3662	0,8915	0,5175	0,9890	0,3894	0,1934	0,3619
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	0,2435	0,5133	0,1983	0,4216	0,9490	0,6791	0,9986	0,8740	0,1680	0,3175
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG PS**
Unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	NB	0,3097	0,7806	0,2848	0,7057	0,7993	0,5439	0,0634	0,6211	0,9299	0,0635
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	NB	**0,0088**	0,3145	0,3893	0,4249	0,2541	0,6332	0,5496	0,2647	0,9802	0,3725
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	NB	**0,0123**	0,6729	0,1048	0,8011	0,2518	0,9418	0,6814	0,6406	0,6827	0,9556
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	NB	0,9299	0,0732	**0,0213**	0,9076	0,4576	0,8964	0,2314	0,4560	0,6520	0,1549
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	NB	0,9028	0,8410	0,9261	0,7486	0,9947	0,9385	0,9981	0,1705	0,9780	0,9807
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	NB	0,5840	0,1525	0,6307	0,3404	0,7828	0,3484	0,8535	0,5140	0,4332	0,4746
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	NB	**0,0201**	0,9350	0,8217	0,3258	0,9265	0,9987	0,8317	0,7514	0,2945	0,2241
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG PS**
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	NB	0,5633	0,2416	NB	0,9448	NB	NB	0,9533	0,3691	0,9765	0,9743
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	0,0838	0,5152	0,7192	0,3525	0,6652	0,9588	0,6201	0,8749	0,4486	0,8689
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
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	0,9993	0,4208	0,2633	0,9222	0,1686	0,8218	0,6341	0,8749	0,3254	0,5483

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG PS**
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Datenschnitt: 15. Juli 2025; Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B), Datenschnitt: 01. Juli 2022.

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.

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

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie monarchE – postmenopausale Patientinnen

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG-PS**
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse[1]											
Gesamtüberleben	0,9893	0,6184	0,8571	0,4707	0,1166	**0,0318**	0,1009	0,5488	0,7329	0,1845	0,0704
IDFS	0,4336	0,7945	0,7672	0,4179	0,7176	0,6087	0,7149	0,6854	0,3712	0,1220	0,1844
DRFS	0,3233	0,7842	0,9114	0,4582	0,7071	0,6084	0,7192	0,7346	0,6063	0,1038	0,0795
Gesundheitszustand[2]											
Veränderung der EQ-5D VAS	0,9963	0,6466	0,3130	0,9340	0,9135	0,8190	0,7295	0,4545	0,9744	0,8821	0,8583
Lebensqualität / Symptomatik[2]											
Veränderung des FACIT-Fatigue	0,4075	0,3202	**0,0071**	0,2716	0,8418	0,0594	0,6677	0,3722	**0,0210**	0,8153	0,6455
Veränderung des FACT-ES 19	0,1227	0,6277	0,2694	0,3305	0,9305	0,6292	0,8714	0,2326	0,2566	0,6347	0,6068
Veränderung des ESS 18	0,1162	0,6422	0,1666	0,3004	0,9704	0,5990	0,8480	0,2550	0,1539	0,6733	0,7326
Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)	0,6314	0,8677	0,2249	0,3267	0,8569	**0,0429**	0,9795	0,9022	0,4736	0,2864	0,4652
Veränderung der FACT-B-Subskala: BCS	0,4543	0,8948	0,3902	0,1768	0,7484	0,1029	0,7381	0,8154	0,6061	0,2655	0,5633
Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB	0,1155	0,3073	0,0583	0,5380	0,8065	0,1911	0,7554	0,4694	0,1448	0,7413	0,9681
Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB	0,8788	0,4384	0,9948	0,5528	0,5939	0,5917	0,6608	**0,0472**	0,4616	0,3843	0,1375
Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB	0,6775	0,6919	0,2981	0,8885	0,0860	0,6226	0,3303	0,9091	0,8289	0,7543	0,5338

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG-PS**
Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB	0,4980	0,9101	0,9030	0,3815	0,6308	**0,0161**	0,7317	0,4548	0,8122	0,0977	0,5568
Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)	0,3369	0,8015	0,2819	0,5822	0,9316	0,0924	0,9984	0,8518	0,4597	0,3876	0,3984
Veränderung des TOI	0,6736	0,7169	0,1966	0,2813	0,6764	**0,0075**	0,7330	0,6732	0,4452	0,1508	0,6622
Unerwünschte Ereignisse[3]											
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,9379	0,0772	**0,0010**	0,1171	0,5403	0,5151	0,1714	0,3313	0,8418	0,3260	0,9206
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	0,5152	0,8892	0,2371	0,3865	0,1428	0,5958	0,6692	**<,0001**	0,7948	0,1119	0,1566
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	0,2111	0,7019	0,1930	0,4463	0,8105	0,2234	0,8473	**<,0001**	0,2863	**0,0118**	0,6465
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,2261	**0,0188**	0,9396	0,4830	**0,0276**	0,2487	0,5765	**<,0001**	0,8565	**<,0001**	0,0515
Unerwünschtes Ereignis: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl (jeglicher Schweregrad)	0,1278	0,3518	**0,0304**	0,4029	0,8673	0,8935	0,5647	**<,0001**	0,5880	0,6212	0,4410
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	0,4248	0,9871	0,9337	0,7394	0,6623	0,4752	0,8734	0,9962	0,9940	**<,0001**	0,6181

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG-PS**
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)	0,4121	0,5060	0,0671	0,2662	0,9777	0,8804	0,6696	0,6164	0,0799	0,9358	0,5846
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	0,6823	0,2742	0,1753	**0,0489**	0,6632	0,5516	0,0891	**0,0145**	0,8038	**<,0001**	0,7773
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Infektionen	0,5578	0,1862	0,1491	**0,0218**	0,7659	0,1866	**0,0206**	**0,0132**	0,9144	**<,0001**	0,6915
Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	**0,0006**	0,7077	**0,0032**	0,4738	0,7530	0,3755	0,4036	**<,0001**	0,0514	0,3933	0,5566
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	0,6740	0,9543	0,9994	0,7882	0,9946	0,9968	**<,0001**	**<,0001**	0,9998	**<,0001**	0,9752
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	**<,0001**	NB
Unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	0,9876	0,5250	0,0719	0,6027	0,2558	0,7209	0,1847	0,7791	0,2720	0,4847	0,4080

	Subgruppe										
Endpunkt	**Alter**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG-PS**
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	0,2672	0,8675	0,7625	0,8143	0,1683	0,9233	0,3749	0,1179	0,6529	**<,0001**	0,7693
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Hepatische Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	**<,0001**	0,8761	0,7403	0,6128	0,8545	0,9986	0,7764	0,9607	0,2939	0,8769	0,8674
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	**<,0001**	0,9628	0,3049	0,6674	NB	NB	0,9996	0,9632	0,9813	**<,0001**	0,9715
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Venöse Thromboembolie	**<,0001**	0,5325	0,8110	0,8627	NB	0,8672	0,8468	0,9644	0,9997	**<,0001**	0,9784
Unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	0,5506	0,4119	0,7985	0,3701	0,7854	0,8611	0,9819	0,3966	0,7144	0,2478	0,2849
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: ILD/Pneumonitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe										
	Alter	**Vorherige Chemo-therapie**	**Region**	**Primär-tumor-größe**	**Anzahl betr. Lymph-knoten**	**Tumor-stadium**	**Tumor-grading**	**Proges-teron-rezeptor-status**	**Ethnizität**	**Endokrine Therapie zu Beginn**	**ECOG-PS**
Unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (jeglicher Schweregrad)	0,6782	0,2380	0,7533	0,1276	0,4969	0,2382	0,9972	**0,0003**	**0,0220**	0,6585	0,5177
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	0,5905	0,8618	NB	NB	**<,0001**	0,9998	0,8444	**<,0001**	0,9718
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	NB	NB	**<,0001**	NB	NB	NB	NB	0,9655	NB	**<,0001**	0,9728

Datenschnitt: 15. Juli 2025; Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B), Datenschnitt: 01. Juli 2022.

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.

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen für die prämenopausalen sowie die postmenopausalen Patientinnen werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 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 für prämenopausale Patientinnen keine interagierenden Subgruppen.

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

Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

Subgruppe	Abemaciclib+ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	Abemaciclib+ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	ET[3] Pat. mit Ereignis n/N (%)	ET[3] Mediane Ereigniszeit[2] [95% KI]	Abemaciclib+ET vs. ET[3] HR [95% KI] p-Wert[1]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0318)					
IIA	7/113 (6,2)	NE [NE; NE]	13/114 (11,4)	NE [NE; NE]	0,52 [0,21; 1,31] 0,1585
IIB	12/151 (7,9)	NE [NE; NE]	20/136 (14,7)	NE [NE; NE]	0,53 [0,26; 1,08] 0,0774
IIIA	70/495 (14,1)	NE [NE; NE]	55/488 (11,3)	NE [NE; NE]	1,33 [0,94; 1,90] 0,1101
IIIB	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	10/45 (22,2)	NE [84,20; NE]	0,74 [0,29; 1,87] 0,5156
IIIC	78/469 (16,6)	NE [NE; NE]	110/478 (23,0)	NE [NE; NE]	0,71 [0,53; 0,95] 0,0207

Datenschnitt: 15. Juli 2025
ITT-Population
1: Aus Log-rank-Test; 2: In Monaten; 3: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen.
ET: Endokrine Therapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Tumorstadium signifikant (p=0,0318).

Bis auf die Subgruppenkategorie IIIA sind alle Effekte gleichgerichtet. Der Effekt in der Kategorie IIIA ist nicht statistisch signifikant. Da keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Invasives krankheitsfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt IDFS gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63).

4.3.1.3.2.3 Fernmetastasenfreies Überleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt DRFS gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63).

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 4-62 und Tabelle 4-63).

4.3.1.3.2.5 Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue gab es sowohl für prämenopausale als auch postmenopausale Patientinnen interagierende Subgruppen, die im Folgenden gezeigt werden

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

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0370)																					
IIA	69 40,94 (8,68)	65 38,41 (10,06)	63 39,65 (9,81)	64 37,89 (9,99)	61 39,19 (9,33)	57 37,56 (10,32)	55 39,18 (11,06)	57 40,60 (8,42)	54 39,20 (9,46)	-1,66 (0,78)	68 39,31 (8,57)	65 39,80 (8,42)	62 41,08 (9,29)	60 39,52 (9,04)	58 41,72 (8,77)	55 41,35 (8,29)	56 43,39 (7,30)	50 42,30 (9,76)	48 42,19 (9,55)	1,85 (0,79)	-3,51 [-5,72;-1,31] 0,0020 -0,54 [-0,88;-0,20]
IIB	61 40,74 (8,95)	58 39,02 (9,10)	56 41,39 (8,02)	58 39,83 (9,83)	48 41,46 (7,87)	54 40,54 (9,55)	48 43,65 (7,27)	51 42,43 (8,31)	50 42,84 (9,52)	-0,25 (0,78)	81 40,62 (7,81)	77 41,61 (7,42)	76 41,41 (8,72)	72 41,21 (8,73)	73 39,93 (8,93)	70 40,86 (8,75)	65 41,74 (8,01)	68 40,59 (7,98)	65 41,25 (8,90)	-0,57 (0,68)	0,32 [-1,72;2,37] 0,7545 0,05 [-0,28;0,39]
IIIA	307 40,01 (9,39)	301 38,96 (9,92)	294 39,46 (10,05)	289 39,77 (9,37)	269 39,09 (10,00)	274 39,39 (10,52)	248 40,75 (9,59)	249 40,77 (9,54)	231 40,81 (9,61)	-0,31 (0,33)	261 40,51 (9,28)	252 40,72 (9,19)	242 41,73 (8,07)	232 41,48 (9,10)	225 41,95 (8,90)	212 41,94 (9,36)	207 42,77 (8,39)	207 42,21 (8,46)	192 41,88 (9,50)	0,87 (0,36)	-1,18 [-2,15;-0,21] 0,0174 -0,20 [-0,37;-0,04]
IIIB	18 34,67 (13,23)	18 33,67 (10,65)	16 32,75 (13,05)	17 31,47 (12,28)	13 29,15 (13,39)	14 33,79 (14,81)	14 34,79 (12,87)	14 33,71 (12,01)	14 33,71 (13,30)	-3,86 (1,60)	17 43,76 (7,99)	17 45,71 (4,91)	16 43,69 (5,55)	13 43,15 (6,52)	11 45,91 (3,36)	12 44,58 (4,56)	13 44,15 (5,47)	12 43,17 (6,07)	11 44,18 (5,49)	2,21 (1,70)	-6,07 [-10,97;-1,16] 0,0171 -0,86 [-1,54;-0,18]
IIIC	219 42,20 (8,60)	209 40,32 (9,47)	204 40,84 (9,67)	200 41,75 (9,06)	194 41,79 (9,42)	183 42,28 (9,78)	179 43,25 (8,98)	180 43,60 (8,86)	158 43,01 (9,66)	-0,41 (0,38)	208 40,54 (8,80)	203 40,07 (10,28)	194 41,58 (9,33)	190 41,98 (9,41)	179 41,80 (9,80)	168 41,67 (9,80)	156 42,97 (9,11)	157 41,38 (10,97)	134 41,60 (10,28)	0,42 (0,40)	-0,83 [-1,92;0,26] 0,1356 -0,15 [-0,34;0,04]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.

Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.
B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0071)																					
Nordamerika / Europa	527 39,32 (10,31)	483 36,98 (10,76)	455 37,25 (10,67)	426 38,10 (10,28)	403 38,21 (10,37)	380 38,46 (10,56)	362 39,70 (9,92)	362 40,13 (9,84)	323 39,22 (10,03)	-1,42 (0,28)	509 38,44 (10,25)	453 39,42 (9,79)	456 39,09 (10,20)	418 39,67 (9,51)	407 39,66 (9,75)	385 40,09 (9,80)	354 40,03 (9,81)	356 39,93 (9,82)	320 40,05 (10,07)	0,83 (0,28)	-2,25 [-3,03;-1,47] <,0001 -0,35 [-0,47;-0,23]
Asien	193 41,80 (7,15)	189 39,92 (8,38)	183 40,92 (8,32)	182 40,73 (8,27)	178 40,45 (8,31)	169 40,30 (8,46)	168 41,21 (8,55)	165 40,74 (8,77)	156 41,63 (8,16)	-1,10 (0,41)	189 41,86 (7,11)	186 41,58 (7,98)	183 41,36 (7,89)	182 41,52 (7,92)	176 41,61 (8,70)	170 41,64 (8,72)	169 41,94 (7,98)	165 41,63 (8,81)	160 42,09 (8,32)	-0,41 (0,41)	-0,69 [-1,84;0,45] 0,2336 -0,12 [-0,32;0,08]
Andere	356 40,71 (8,89)	346 39,27 (9,17)	339 40,27 (8,61)	319 39,96 (8,71)	317 38,93 (9,57)	298 39,73 (8,73)	279 40,91 (8,43)	281 40,56 (8,69)	257 41,42 (8,97)	-0,60 (0,32)	380 39,89 (9,51)	370 40,31 (8,78)	365 40,47 (8,96)	358 40,13 (9,11)	331 40,51 (9,30)	314 40,59 (9,00)	294 41,27 (8,82)	284 40,74 (9,27)	258 40,97 (9,20)	0,18 (0,31)	-0,78 [-1,66;0,09] 0,0802 -0,13 [-0,27;0,02]
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0210)																					
Weiß	780 39,80 (9,64)	732 37,69 (10,19)	707 38,34 (9,85)	664 38,44 (9,74)	641 38,25 (10,01)	601 38,76 (9,75)	565 39,98 (9,34)	570 40,04 (9,28)	519 39,79 (9,59)	-1,40 (0,23)	792 39,24 (9,88)	729 39,97 (9,20)	730 39,87 (9,45)	691 39,78 (9,46)	658 40,03 (9,60)	626 40,46 (9,27)	577 40,63 (9,34)	573 40,37 (9,43)	510 40,43 (9,78)	0,47 (0,22)	-1,87 [-2,49;-1,25] <,0001 -0,30 [-0,40;-0,20]
Asiatisch	230 41,62 (7,44)	225 40,06 (8,35)	215 41,18 (8,31)	212 41,10 (8,41)	208 40,83 (8,41)	197 40,57 (8,59)	195 41,31 (8,58)	193 41,16 (8,96)	177 42,18 (8,25)	-0,47 (0,39)	217 40,85 (8,11)	213 41,15 (8,27)	210 40,98 (8,36)	209 41,46 (7,92)	199 41,33 (8,79)	189 41,53 (8,56)	188 41,70 (8,30)	183 41,35 (9,08)	179 41,93 (8,36)	0,17 (0,40)	-0,64 [-1,73;0,46] 0,2526 -0,11 [-0,29;0,08]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 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 40,62 (9,67)	46 40,48 (10,11)	43 42,44 (6,25)	42 39,86 (9,86)	39 41,74 (8,96)	42 42,90 (8,58)	38 42,32 (8,17)	33 43,39 (7,72)	-0,24 (0,79)	56 40,50 (9,58)	55 39,51 (10,35)	52 40,17 (9,46)	46 41,20 (7,78)	46 40,73 (9,21)	44 39,89 (10,31)	42 43,24 (6,71)	40 40,38 (9,82)	40 42,20 (8,04)	-0,57 (0,77)	0,33 [-1,87;2,53] 0,7659 0,06 [-0,32;0,43]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.

B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Tumorstadium signifikant (p=0,0370).

Bis auf die Subgruppenkategorie IIB sind alle Effekte gleichgerichtet. Der Effekt für die Kategorie IIB ist nicht statistisch signifikant. Da keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt und sich bei lediglich bei einem weiteren Endpunkt eine Interaktion in dieser Subgruppe zeigt, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Region sowie Ethnizität signifikant (p=0,0071 bzw. p=0,0210).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region (Nordamerika/Europa; Asien; Andere) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand Hedges‘g (-0,35, -0,12 bzw. -0,13), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe Ethnizität (Weiß; Asiatisch; Andere) gemessen anhand des Hedges’ g sind von keiner klinischen Relevanz, daher wird hier von 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 lediglich für prämenopausale Patientinnen interagierende Subgruppen, die im Folgenden gezeigt werden.

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des ESS 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 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: 0,0384)																					
ECOG-PS 0	442 57,36 (8,92)	432 54,29 (9,72)	413 53,67 (10,62)	415 53,43 (10,61)	387 52,97 (10,77)	380 53,56 (11,22)	357 55,37 (10,42)	363 55,34 (10,79)	331 55,36 (10,64)	-3,13 (0,32)	424 57,16 (9,05)	411 56,00 (9,26)	399 56,18 (9,06)	381 56,21 (9,23)	360 55,33 (9,89)	346 55,26 (10,38)	337 55,91 (9,85)	333 55,70 (10,25)	309 55,85 (10,53)	-1,65 (0,32)	-1,48 [-2,37;-0,59] 0,0012 -0,22 [-0,36;-0,09]
ECOG-PS 1	50 60,26 (8,70)	49 59,24 (9,55)	49 59,45 (9,31)	47 60,36 (9,56)	46 58,96 (10,93)	44 59,11 (10,17)	43 59,95 (9,15)	42 60,05 (9,35)	32 60,69 (10,01)	-0,22 (0,85)	53 57,51 (8,80)	52 56,35 (9,54)	52 56,88 (10,13)	47 55,49 (11,02)	44 54,56 (11,69)	40 55,13 (11,44)	36 57,97 (11,53)	43 56,86 (10,42)	36 55,44 (11,69)	-1,20 (0,84)	0,98 [-1,40;3,37] 0,4157 0,16 [-0,23;0,55]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.

B: Baseline; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine symptom scale; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe ECOG-PS signifikant (p = 0,0384).

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 4-62).

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

Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für Veränderung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des FACT-B (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0429)																					
IIA	92 109,80 (19,68)	90 108,27 (18,78)	85 109,46 (19,30)	83 107,26 (19,26)	81 106,63 (20,31)	80 106,69 (21,38)	77 107,00 (23,49)	71 105,90 (23,26)	66 108,14 (21,54)	-2,18 (1,23)	95 106,64 (19,03)	90 106,27 (17,63)	90 107,12 (16,35)	86 106,17 (17,77)	82 107,84 (15,42)	82 105,61 (17,51)	78 106,79 (17,34)	73 103,41 (17,63)	65 104,23 (16,79)	-1,13 (1,22)	-1,05 [-4,47;2,37] 0,5446 -0,09 [-0,38;0,20]
IIB	133 108,34 (19,57)	130 108,72 (18,73)	122 109,38 (18,61)	120 107,63 (19,10)	118 108,13 (19,80)	110 106,72 (20,24)	101 108,08 (17,96)	103 109,57 (18,00)	97 109,68 (19,21)	-0,87 (1,04)	113 110,98 (16,90)	107 109,43 (16,67)	107 108,93 (15,55)	101 106,59 (17,94)	96 108,61 (18,79)	97 107,79 (19,89)	92 107,66 (19,78)	88 106,41 (20,55)	83 106,34 (19,83)	-2,80 (1,12)	1,93 [-1,08;4,94] 0,2086 0,16 [-0,09;0,41]
IIIA	429 108,00 (16,85)	413 105,94 (18,02)	401 106,43 (18,39)	386 105,01 (18,47)	367 105,16 (19,27)	343 105,93 (18,39)	329 106,62 (18,90)	337 105,60 (19,10)	311 107,27 (19,68)	-2,42 (0,60)	437 107,26 (18,46)	417 108,44 (18,42)	422 108,39 (18,21)	397 108,24 (18,45)	389 107,78 (20,10)	372 107,83 (19,19)	344 107,86 (19,30)	341 108,32 (18,72)	319 107,90 (19,80)	0,36 (0,58)	-2,78 [-4,42;-1,15] 0,0009 -0,23 [-0,36;-0,09]
IIIB	47 106,00 (18,50)	45 103,73 (22,72)	45 105,51 (22,15)	43 105,37 (22,66)	43 104,65 (20,80)	39 102,28 (21,56)	36 106,14 (20,66)	33 107,70 (19,65)	35 106,40 (20,43)	-1,55 (1,59)	41 110,56 (19,24)	40 113,35 (17,53)	40 111,58 (16,90)	37 113,05 (18,98)	35 111,77 (17,38)	33 109,33 (19,55)	32 108,16 (22,37)	29 109,83 (19,99)	28 109,18 (19,15)	1,39 (1,71)	-2,94 [-7,60;1,72] 0,2135 -0,27 [-0,69;0,15]
IIIC	402 108,65 (18,77)	389 107,05 (19,52)	371 107,16 (19,40)	352 107,98 (18,83)	337 107,53 (19,17)	323 105,47 (19,55)	310 106,96 (19,25)	299 107,67 (19,36)	272 106,58 (19,21)	-1,94 (0,61)	423 107,31 (17,20)	409 107,89 (17,91)	395 107,78 (18,35)	383 107,96 (17,84)	361 107,92 (17,72)	333 108,28 (18,02)	312 107,87 (18,64)	315 107,37 (18,70)	280 107,93 (18,09)	-0,07 (0,60)	-1,86 [-3,55;-0,18] 0,0304 -0,15 [-0,29;-0,01]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Datenschnitt: 01. Juli 2022 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																				

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Tumorstadium signifikant (p = 0,0429).

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)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 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: 0,0173)																					
ECOG-PS 0	615 23,64 (5,76)	601 24,27 (5,68)	581 24,34 (5,88)	579 23,92 (5,98)	545 23,72 (6,25)	536 23,71 (6,23)	505 23,39 (6,47)	504 23,61 (6,35)	464 23,67 (6,28)	0,16 (0,15)	576 23,52 (5,75)	561 24,23 (5,86)	547 24,44 (5,79)	523 24,56 (5,81)	495 24,64 (5,67)	467 24,54 (5,89)	455 24,96 (5,69)	446 24,65 (5,62)	418 24,33 (5,71)	0,90 (0,15)	-0,74 [-1,15;-0,32] 0,0006 -0,20 [-0,31;-0,09]
ECOG-PS 1	78 24,28 (5,83)	77 25,44 (6,29)	75 26,36 (5,89)	72 26,40 (6,13)	72 26,60 (6,17)	68 25,56 (6,69)	66 25,55 (6,44)	67 25,96 (6,71)	57 26,18 (6,41)	1,85 (0,44)	73 22,33 (5,63)	72 23,01 (5,30)	72 23,99 (5,13)	64 23,58 (5,05)	61 23,39 (5,42)	57 22,28 (5,56)	54 24,28 (6,16)	60 23,85 (6,00)	50 23,38 (6,03)	0,81 (0,46)	1,04 [-0,23;2,31] 0,1092 0,26 [-0,06;0,58]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.

B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: PWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0076)																					
IIA	71 24,13 (3,53)	69 23,12 (4,11)	67 22,99 (4,12)	68 22,76 (4,43)	65 23,08 (4,09)	62 22,63 (4,29)	59 23,69 (4,09)	60 23,57 (4,32)	55 23,65 (4,48)	-0,79 (0,34)	69 22,84 (3,93)	67 22,61 (4,06)	66 22,95 (4,40)	60 23,16 (3,45)	58 23,62 (3,54)	56 23,41 (4,01)	56 24,00 (3,49)	51 23,67 (4,18)	50 23,90 (4,24)	0,15 (0,35)	-0,94 [-1,91;0,02] 0,0558 -0,33 [-0,66;0,01]
IIB	65 23,82 (3,37)	63 22,32 (4,60)	59 23,64 (4,05)	61 22,93 (4,70)	52 23,29 (3,90)	55 23,27 (4,65)	54 23,91 (3,83)	53 24,49 (3,69)	51 24,41 (4,84)	-0,43 (0,43)	85 23,27 (3,89)	83 23,20 (4,44)	83 23,20 (4,64)	77 23,29 (4,53)	76 22,61 (4,86)	72 23,61 (4,29)	67 23,85 (3,75)	70 23,79 (3,71)	69 23,72 (4,28)	-0,46 (0,37)	0,03 [-1,10;1,15] 0,9626 0,01 [-0,32;0,33]
IIIA	310 23,32 (4,23)	304 22,11 (4,95)	299 22,79 (4,73)	296 23,12 (4,53)	283 22,68 (4,64)	280 23,11 (4,64)	255 23,41 (4,47)	258 23,73 (4,34)	235 23,65 (4,42)	-0,29 (0,16)	267 23,14 (4,36)	260 23,07 (4,27)	254 23,56 (3,89)	244 23,62 (4,13)	229 23,72 (4,18)	217 23,75 (4,31)	215 23,77 (4,28)	214 23,89 (4,09)	200 23,73 (4,41)	0,29 (0,18)	-0,58 [-1,05;-0,10] 0,0182 -0,20 [-0,36;-0,03]
IIIB	18 21,39 (6,73)	18 19,28 (5,87)	16 18,94 (6,52)	17 19,12 (5,75)	13 19,00 (5,90)	14 19,64 (7,32)	14 19,86 (6,95)	14 20,43 (4,94)	14 20,93 (5,28)	-2,42 (0,63)	17 24,47 (3,14)	17 25,59 (2,03)	16 25,25 (2,32)	13 25,54 (2,57)	12 25,67 (2,67)	12 24,75 (2,38)	13 24,23 (3,22)	12 24,08 (4,23)	11 24,45 (2,38)	1,25 (0,66)	-3,67 [-5,57;-1,77] 0,0005 -1,34 [-2,05;-0,62]
IIIC	227 23,74 (4,11)	222 22,95 (4,53)	214 23,03 (4,72)	209 23,11 (4,64)	203 23,24 (4,78)	193 23,27 (5,05)	189 23,90 (4,64)	189 24,25 (4,56)	165 24,25 (4,59)	-0,36 (0,21)	210 23,41 (4,13)	206 23,10 (4,59)	201 23,48 (4,35)	192 23,64 (4,71)	183 23,76 (4,61)	170 23,45 (4,75)	160 23,94 (4,49)	160 23,35 (5,29)	138 23,77 (4,79)	-0,03 (0,22)	-0,33 [-0,93;0,27] 0,2802 -0,10 [-0,29;0,08]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0377)																					

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Negativ	63 23,30 (4,35)	60 21,87 (5,34)	58 22,09 (5,65)	60 22,28 (5,59)	57 22,18 (4,96)	54 22,20 (5,25)	50 22,48 (5,21)	51 22,73 (5,34)	50 22,50 (5,74)	-1,04 (0,41)	53 23,47 (3,46)	52 23,02 (4,82)	51 23,92 (4,03)	44 24,30 (3,43)	43 24,33 (3,36)	40 24,75 (3,48)	40 24,83 (3,24)	37 25,24 (2,87)	36 24,81 (3,15)	0,85 (0,45)	-1,90 [-3,11;-0,68] 0,0025 -0,58 [-0,95;-0,21]
Positiv	610 23,59 (4,14)	598 22,52 (4,71)	582 22,93 (4,62)	575 22,99 (4,54)	547 22,93 (4,65)	538 23,14 (4,82)	507 23,66 (4,49)	510 24,02 (4,31)	461 24,03 (4,42)	-0,39 (0,12)	579 23,25 (4,19)	567 23,16 (4,27)	556 23,52 (4,10)	529 23,53 (4,31)	500 23,54 (4,46)	472 23,58 (4,38)	460 23,81 (4,22)	456 23,65 (4,44)	420 23,71 (4,48)	0,06 (0,13)	-0,45 [-0,79;-0,10] 0,0119 -0,15 [-0,26;-0,03]
Unbekannt	6 22,67 (4,32)	6 19,83 (6,40)	6 25,17 (2,23)	5 26,00 (1,58)	4 26,75 (1,50)	4 24,25 (3,86)	4 26,00 (0,82)	3 25,00 (1,73)	3 25,67 (2,31)	1,58 (1,18)	8 20,75 (6,30)	7 19,43 (7,04)	8 18,75 (7,36)	6 21,00 (8,29)	6 23,67 (4,23)	8 19,63 (7,31)	4 22,00 (7,79)	8 19,38 (7,76)	7 20,86 (7,34)	-0,80 (0,93)	2,38 [-0,87;5,63] 0,1382 0,82 [-0,22;1,85]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: 30 Tage Follow-up; 3:6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT-B PWB = 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 PWB haben.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.

B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: EWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0343)																					
Neoadjuvante Chemotherapie	281 18,49 (3,97)	271 18,43 (4,05)	262 18,48 (4,08)	264 18,11 (4,23)	241 18,11 (4,05)	239 18,31 (4,01)	224 18,25 (4,32)	223 18,57 (4,23)	202 18,37 (4,41)	-0,14 (0,17)	267 17,98 (4,25)	258 17,90 (4,44)	254 18,21 (4,05)	230 18,10 (4,33)	221 18,29 (4,31)	203 18,40 (4,37)	187 18,29 (4,36)	184 18,08 (4,31)	170 18,05 (4,05)	-0,13 (0,17)	-0,01 [-0,48;0,47] 0,9729 -0,00 [-0,17;0,16]
Adjuvante Chemotherapie	407 17,89 (4,14)	401 18,16 (4,17)	389 18,23 (4,11)	384 18,29 (4,23)	373 18,01 (4,12)	362 18,24 (4,07)	343 18,20 (4,30)	345 18,20 (3,93)	315 18,34 (4,14)	0,16 (0,13)	379 18,02 (4,15)	373 18,15 (4,22)	360 18,47 (3,85)	353 18,40 (3,95)	333 18,47 (3,83)	321 18,36 (3,89)	321 18,63 (3,89)	320 18,27 (3,94)	295 18,52 (4,16)	0,34 (0,14)	-0,18 [-0,56;0,20] 0,3559 -0,07 [-0,21;0,07]
Keine Chemotherapie	7 17,57 (5,91)	7 18,57 (3,82)	6 17,50 (3,73)	6 17,33 (4,59)	6 20,00 (4,52)	6 17,83 (2,64)	6 19,67 (3,27)	5 18,40 (4,04)	4 20,00 (4,76)	1,59 (0,49)	3 18,00 (2,65)	3 15,00 (4,00)	3 12,00 (5,00)	3 16,33 (3,21)	3 14,67 (3,06)	3 15,67 (2,89)	3 16,33 (2,52)	3 17,33 (2,89)	2 13,00 (7,07)	-2,64 (0,70)	4,23 [2,36;6,10] 0,0003 2,98 [1,19;4,77]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0288)																					
Negativ	63 17,30 (4,07)	60 17,30 (4,39)	58 17,55 (5,40)	60 17,51 (4,71)	57 17,46 (4,25)	54 17,57 (3,95)	50 16,54 (5,02)	50 17,76 (4,72)	50 17,86 (4,48)	-0,16 (0,43)	53 18,11 (4,54)	52 18,38 (4,99)	51 18,76 (3,87)	44 18,93 (3,02)	43 19,01 (3,58)	40 18,33 (4,30)	40 18,75 (4,15)	37 19,78 (3,33)	36 19,75 (3,15)	1,05 (0,48)	-1,21 [-2,49;0,06] 0,0623 -0,35 [-0,72;0,02]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Positiv	610 18,17 (4,14)	597 18,30 (4,11)	581 18,33 (3,96)	574 18,19 (4,20)	547 18,06 (4,09)	538 18,27 (4,02)	506 18,31 (4,21)	509 18,37 (4,01)	459 18,39 (4,26)	0,05 (0,11)	579 17,96 (4,19)	567 17,99 (4,24)	552 18,29 (3,97)	528 18,18 (4,18)	500 18,26 (4,06)	472 18,36 (4,05)	460 18,47 (4,06)	456 18,09 (4,08)	419 18,19 (4,22)	0,08 (0,11)	-0,03 [-0,34;0,27] 0,8246 -0,01 [-0,13;0,10]
Unbekannt	6 19,83 (1,33)	6 20,50 (2,81)	6 22,33 (1,97)	5 22,80 (1,64)	4 21,75 (0,50)	4 22,25 (2,06)	4 22,75 (1,89)	3 20,33 (1,53)	3 22,00 (1,73)	2,09 (1,17)	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)	8 16,13 (5,44)	7 18,43 (3,91)	-0,93 (0,95)	3,01 [-0,24;6,27] 0,0672 1,03 [-0,04;2,09]
ECOG-PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0157)																					
ECOG-PS 0	617 18,06 (4,14)	602 18,18 (4,13)	582 18,21 (4,11)	582 18,08 (4,17)	548 17,94 (4,11)	539 18,14 (4,02)	507 18,10 (4,33)	506 18,23 (4,09)	464 18,21 (4,29)	-0,05 (0,11)	576 18,13 (4,12)	562 18,15 (4,22)	547 18,46 (3,90)	522 18,37 (4,05)	496 18,51 (3,95)	470 18,49 (4,05)	457 18,58 (4,03)	447 18,37 (4,00)	417 18,53 (4,02)	0,17 (0,11)	-0,22 [-0,53;0,09] 0,1718 -0,08 [-0,19;0,03]
ECOG-PS 1	78 18,65 (3,72)	77 18,96 (3,95)	75 19,19 (3,85)	72 19,22 (4,52)	72 19,07 (3,83)	68 19,21 (3,99)	66 19,27 (3,89)	67 19,18 (3,64)	57 19,58 (3,64)	0,91 (0,32)	73 17,05 (4,53)	72 17,13 (4,87)	70 17,36 (4,31)	64 17,48 (4,45)	61 17,34 (4,50)	57 17,33 (4,15)	54 17,76 (4,30)	60 16,90 (4,35)	50 16,60 (4,72)	-0,03 (0,33)	0,95 [0,03;1,86] 0,0434 0,33 [0,01;0,66]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.

B: Baseline; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: SWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0472)																					
Negativ	137 21,84 (5,37)	134 21,63 (5,34)	127 20,70 (5,60)	124 21,03 (5,66)	117 20,50 (6,11)	105 20,59 (6,10)	98 20,19 (6,38)	101 19,95 (6,17)	90 19,89 (6,54)	-1,05 (0,29)	149 22,31 (5,07)	143 21,85 (5,49)	141 21,94 (5,29)	135 21,94 (5,10)	126 21,78 (5,07)	117 21,19 (5,65)	106 20,78 (5,57)	104 20,93 (5,79)	91 21,22 (5,40)	-0,59 (0,28)	-0,46 [-1,24;0,32] 0,2487 -0,14 [-0,37;0,10]
Positiv	941 22,66 (5,12)	910 22,18 (5,48)	876 22,01 (5,32)	846 22,01 (5,34)	820 21,92 (5,26)	779 21,65 (5,43)	739 21,79 (5,55)	726 21,70 (5,50)	678 21,73 (5,42)	-0,76 (0,12)	936 22,67 (5,07)	901 22,15 (5,30)	897 22,11 (5,25)	854 21,88 (5,30)	822 21,75 (5,35)	782 21,71 (5,41)	737 21,72 (5,35)	727 21,53 (5,32)	668 21,60 (5,38)	-0,79 (0,12)	0,03 [-0,29;0,35] 0,8498 0,01 [-0,08;0,10]
Unbekannt	9 22,22 (8,96)	9 25,56 (2,60)	9 26,67 (1,66)	7 25,43 (4,83)	5 27,20 (1,10)	7 25,14 (5,05)	8 24,50 (4,84)	7 26,71 (2,21)	5 25,60 (4,34)	2,16 (1,30)	7 24,71 (6,16)	6 23,67 (5,24)	6 23,00 (8,88)	6 24,17 (6,01)	6 22,83 (4,71)	6 24,67 (4,13)	5 21,20 (10,80)	6 24,50 (4,04)	5 24,00 (5,10)	0,30 (1,47)	1,86 [-2,35;6,07] 0,3604 0,45 [-0,50;1,40]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT-B SWB = 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 SWB haben.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.
B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SWB: soziales und familiäres Wohlbefinden

Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für die Veränderung der FACT-B-Subskala: FWB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0161)																					
IIA	92 20,35 (5,79)	90 20,00 (5,49)	85 20,41 (5,31)	83 19,99 (5,52)	82 19,50 (5,80)	80 19,89 (5,77)	78 19,54 (6,25)	71 19,23 (6,45)	66 19,29 (6,11)	-0,53 (0,37)	95 19,83 (5,04)	92 20,00 (4,92)	90 19,92 (4,81)	86 19,65 (5,44)	82 20,02 (4,39)	82 19,65 (4,95)	78 20,08 (4,64)	73 18,97 (5,46)	65 19,52 (5,04)	-0,25 (0,37)	-0,27 [-1,30;0,76] 0,6028 -0,08 [-0,36;0,21]
IIB	133 19,52 (6,26)	130 19,57 (5,92)	123 20,23 (5,94)	120 19,45 (5,79)	118 19,69 (5,72)	110 19,22 (6,19)	102 19,89 (5,84)	104 19,73 (6,19)	97 20,23 (6,38)	-0,22 (0,35)	113 20,74 (5,61)	107 20,29 (5,11)	107 19,93 (5,19)	102 19,15 (6,09)	96 19,85 (5,71)	97 19,73 (5,90)	92 19,63 (5,84)	88 19,42 (5,90)	83 19,61 (5,35)	-0,66 (0,38)	0,45 [-0,57;1,46] 0,3878 0,11 [-0,14;0,36]
IIIA	431 19,69 (5,32)	417 18,81 (5,65)	404 19,09 (5,54)	389 18,78 (5,55)	370 19,02 (5,41)	346 19,24 (5,43)	331 19,32 (5,52)	338 18,77 (5,57)	313 19,47 (5,55)	-0,72 (0,18)	437 19,48 (5,89)	417 20,07 (5,29)	425 19,65 (5,51)	399 19,91 (5,60)	389 19,94 (5,77)	372 19,92 (5,38)	345 19,65 (5,54)	341 19,89 (5,39)	319 20,18 (5,49)	0,24 (0,17)	-0,96 [-1,44;-0,47] 0,0001 -0,26 [-0,40;-0,13]
IIIB	47 19,72 (4,62)	45 18,64 (5,95)	45 18,07 (6,02)	44 19,50 (5,81)	43 18,56 (5,82)	39 18,08 (5,81)	36 19,11 (5,08)	33 19,88 (4,87)	35 18,86 (5,61)	-1,28 (0,52)	41 20,41 (5,47)	40 21,28 (4,73)	40 20,33 (5,24)	37 21,11 (5,10)	35 21,14 (4,62)	33 19,97 (6,81)	32 19,91 (6,65)	29 19,93 (5,68)	28 19,75 (7,56)	0,21 (0,56)	-1,49 [-3,02;0,04] 0,0561 -0,41 [-0,84;0,01]
IIIC	402 19,78 (5,92)	389 18,96 (5,98)	372 19,31 (5,57)	353 19,70 (5,50)	339 19,73 (5,38)	324 19,08 (5,68)	312 19,26 (5,71)	299 19,42 (5,82)	273 18,99 (6,12)	-0,59 (0,18)	423 19,42 (5,53)	409 19,58 (5,35)	397 19,30 (5,58)	384 19,69 (5,18)	364 19,56 (5,38)	334 19,78 (5,36)	312 19,51 (5,38)	316 19,59 (5,57)	281 19,80 (5,66)	-0,06 (0,18)	-0,52 [-1,01;-0,03] 0,0381 -0,14 [-0,28;-0,01]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Datenschnitt: 01. Juli 2022 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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. Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet. B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; FWB: funktionales Wohlbefinden; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie																				

Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für die Veränderung des TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
Tumorstadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0075)																					
IIA	92 67,61 (14,03)	90 66,90 (13,57)	85 68,18 (12,79)	83 66,47 (12,96)	81 65,80 (14,23)	80 66,90 (14,15)	78 66,95 (15,85)	71 65,72 (16,72)	66 67,20 (14,76)	-0,74 (0,88)	95 65,66 (12,25)	90 66,37 (11,91)	90 66,32 (11,27)	86 66,05 (12,24)	82 67,51 (10,89)	82 65,67 (12,06)	78 66,78 (11,68)	73 65,22 (12,11)	65 65,40 (11,96)	0,09 (0,87)	-0,83 [-3,28;1,63] 0,5068 -0,10 [-0,38;0,19]

	Abemaciclib+ET[1]										ET[1]										Abemaciclib+ET vs. ET[1]
Subgruppe	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)	M12 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)	M12 FUP[3] N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert[4] Hedges'g [95% KI]
IIB	133 67,13 (13,13)	130 67,43 (13,12)	122 68,16 (12,27)	120 67,07 (12,76)	118 67,55 (12,91)	110 65,61 (13,98)	101 68,07 (12,25)	103 68,44 (12,25)	97 68,56 (12,73)	-0,21 (0,71)	113 68,83 (11,63)	107 67,67 (12,14)	107 67,95 (10,72)	101 66,37 (12,45)	96 67,66 (12,70)	97 67,30 (13,61)	92 67,46 (13,50)	88 66,42 (14,06)	83 66,36 (14,08)	-1,38 (0,77)	1,17 [-0,91;3,24] 0,2688 0,14 [-0,11;0,39]
IIIA	429 66,83 (11,80)	413 65,17 (12,33)	401 65,77 (12,56)	386 64,45 (12,93)	367 64,71 (13,37)	343 65,40 (12,92)	329 66,16 (12,64)	337 65,37 (13,07)	311 66,72 (13,52)	-1,70 (0,41)	437 66,33 (12,78)	417 67,65 (12,23)	423 67,81 (12,15)	397 67,87 (12,21)	389 67,64 (13,36)	372 67,71 (12,78)	345 68,00 (12,77)	341 68,04 (12,66)	319 67,89 (13,32)	1,05 (0,40)	-2,75 [-3,88;-1,62] <,0001 -0,33 [-0,46;-0,19]
IIIB	47 66,96 (12,22)	45 65,62 (15,30)	45 65,89 (14,83)	44 66,57 (15,20)	43 66,35 (14,45)	39 64,82 (13,37)	36 67,08 (13,89)	33 68,58 (12,25)	35 66,86 (13,52)	-1,01 (1,09)	41 69,00 (14,02)	40 71,50 (11,85)	40 70,28 (12,14)	37 71,59 (12,81)	35 71,77 (11,82)	33 69,24 (13,82)	32 68,22 (15,19)	29 69,45 (13,90)	28 70,11 (14,32)	1,48 (1,17)	-2,49 [-5,67;0,68] 0,1222 -0,33 [-0,76;0,09]
IIIC	402 67,44 (13,05)	389 66,02 (13,20)	371 66,48 (13,19)	352 67,16 (12,75)	337 66,60 (13,28)	323 65,61 (13,54)	310 66,65 (13,06)	299 67,21 (13,06)	272 66,86 (12,82)	-1,16 (0,43)	423 66,11 (12,07)	409 66,99 (12,26)	397 66,66 (12,56)	383 66,95 (12,26)	361 67,10 (12,20)	334 67,59 (12,39)	312 67,08 (12,77)	316 67,18 (12,80)	281 67,75 (12,73)	0,45 (0,42)	-1,62 [-2,80;-0,44] 0,0070 -0,19 [-0,33;-0,05]

Datenschnitt: 01. Juli 2022
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 bzw. 12 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.
Die Follow-Up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch wurden der zeitlich entsprechenden Visite zugeordnet.
B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; PB: Post-Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index

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 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da unklar ist, ob alle beobachteten Ereignisse patientenrelevant sind. Aus diesem Grund werden interagierende Subgruppen dieses Endpunktes in den jeweiligen Populationen im Folgenden nur ergänzend dargestellt, ohne die Ergebnisse zu diskutieren.

Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[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
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0055)					
Neoadjuvante Chemotherapie	307/314 (97,8)	282/306 (92,2)	1,06 [1,02; 1,10] 0,0016[2]	3,73 [1,58; 8,80] 0,0013[3]	5,6 [2,2; 9,0] 0,0013[3]
Adjuvante Chemotherapie	445/452 (98,5)	352/416 (84,6)	1,16 [1,12; 1,21] <,0001[2]	11,56 [5,23; 25,54] <,0001[3]	13,8 [10,2; 17,5] <,0001[3]
Keine Chemotherapie	9/10 (90,0)	6/7 (85,7)	1,05 [0,73; 1,51] 0,7940[2]	1,50 [0,08; 28,89] 1,0000[4]	4,3 [-27,6; 36,2] 1,0000[4]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	67/67 (100,0)	54/62 (87,1)	1,15 [1,04; 1,27] 0,0068[2]	21,06 [1,19; 372,99] 0,0022[4]	12,9 [4,6; 21,2] 0,0022[4]
Positiv	663/678 (97,8)	567/647 (87,6)	1,12 [1,08; 1,15] <,0001[2]	6,24 [3,55; 10,95] <,0001[3]	10,2 [7,4; 12,9] <,0001[3]
Unbekannt	8/8 (100,0)	8/8 (100,0)	NB	NB	NB
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0404)					
Weiß	450/461 (97,6)	381/440 (86,6)	1,13 [1,08; 1,17] <,0001[2]	6,34 [3,28; 12,23] <,0001[3]	11,0 [7,5; 14,5] <,0001[3]
Asiatisch	270/273 (98,9)	215/243 (88,5)	1,12 [1,07; 1,17] <,0001[2]	11,72 [3,52; 39,07] <,0001[3]	10,4 [6,2; 14,6] <,0001[3]
Andere	29/30 (96,7)	33/34 (97,1)	1,00 [0,91; 1,09] 0,9286[2]	0,88 [0,05; 14,69] 1,0000[4]	-0,4 [-9,0; 8,2] 1,0000[4]

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: 0,0373)					
ECOG-PS 0	674/685 (98,4)	566/649 (87,2)	1,13 [1,09; 1,16] <,0001[2]	8,99 [4,74; 17,02] <,0001[3]	11,2 [8,4; 13,9] <,0001[3]
ECOG-PS 1	87/91 (95,6)	74/80 (92,5)	1,03 [0,96; 1,12] 0,3970[2]	1,76 [0,48; 6,49] 0,5179[4]	3,1 [-4,0; 10,2] 0,5179[4]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test; 4: p-Wert basierend auf exaktem Fisher Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis (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
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0010)					
Nordamerika / Europa	671/678 (99,0)	595/649 (91,7)	1,08 [1,05; 1,11] <,0001[2]	8,70 [3,93; 19,27] <,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: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; 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

Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 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
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	181/1089 (16,6)	107/1066 (10,0)	1,66 [1,32; 2,07] <,0001[2]	1,79 [1,38; 2,31] <,0001[3]	6,6 [3,7; 9,4] <,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: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; 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

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, 1,66 bzw. 2,18), 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
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0146)					
Nordamerika / Europa	162/347 (46,7)	59/309 (19,1)	2,45 [1,89; 3,16] <,0001[2]	3,71 [2,61; 5,28] <,0001[3]	27,6 [20,8; 34,4] <,0001[3]
Asien	128/239 (53,6)	25/226 (11,1)	4,84 [3,28; 7,14] <,0001[2]	9,27 [5,70; 15,09] <,0001[3]	42,5 [35,0; 50,0] <,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
Andere	81/190 (42,6)	25/194 (12,9)	3,31 [2,21; 4,94] <,0001[2]	5,02 [3,02; 8,36] <,0001[3]	29,7 [21,3; 38,2] <,0001[3]
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0158)					
Weiß	212/461 (46,0)	70/440 (15,9)	2,89 [2,28; 3,66] <,0001[2]	4,50 [3,29; 6,16] <,0001[3]	30,1 [24,4; 35,8] <,0001[3]
Asiatisch	137/273 (50,2)	26/243 (10,7)	4,69 [3,20; 6,87] <,0001[2]	8,41 [5,25; 13,46] <,0001[3]	39,5 [32,4; 46,6] <,0001[3]
Andere	15/30 (50,0)	10/34 (29,4)	1,70 [0,90; 3,20] 0,0998[2]	2,40 [0,86; 6,71] 0,0921[3]	20,6 [-3,0; 44,1] 0,0921[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; 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

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Region sowie Ethnizität signifikant (p=0,0146 bzw. p=0,0158).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,45, 4,84 bzw. 3,31), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Ethnizität hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,89, 4,69 bzw. 1,70), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

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] 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
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	552/1089 (50,7)	184/1066 (17,3)	2,94 [2,54; 3,39] <,0001[2]	4,93 [4,04; 6,01] <,0001[3]	33,4 [29,7; 37,2] <,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: 0,0118)					
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]
Aromatase-Inhibitor	591/1169 (50,6)	209/1132 (18,5)	2,74 [2,39; 3,13] <,0001[2]	4,52 [3,74; 5,45] <,0001[3]	32,1 [28,4; 35,7] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
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

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p=<0,0001 bzw. p=0,0118).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus (Negativ; Positiv; Unbekannt) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,10, 2,94 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. 2,74), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

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] 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: 0,0188)					
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)	7/768 (0,9)	23,09 [10,91; 48,87] <,0001[2]	28,98 [13,50; 62,20] <,0001[3]	20,1 [17,2; 23,1] <,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: 0,0276)					
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]
4-9	122/549 (22,2)	2/542 (0,4)	60,22 [14,97; 242,31] <,0001[2]	77,14 [18,97; 313,76] <,0001[3]	21,9 [18,3; 25,4] <,0001[3]
≥ 10	52/307 (16,9)	7/304 (2,3)	7,36 [3,40; 15,93] <,0001[2]	8,65 [3,86; 19,38] <,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	225/1089 (20,7)	11/1066 (1,0)	20,02 [11,00; 36,46] <,0001[2]	24,98 [13,55; 46,05] <,0001[3]	19,6 [17,1; 22,1] <,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	265/1169 (22,7)	15/1132 (1,3)	17,11 [10,23; 28,60] <,0001[2]	21,83 [12,88; 36,99] <,0001[3]	21,3 [18,9; 23,8] <,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
Datenschnitt: 15. Juli 2025 Safety-Population 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. ARR: Absolute Risikoreduktion; 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					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen vorherige Chemotherapie, Anzahl betroffener Lymphknoten, Progesteronrezeptorstatus sowie ET zu Beginn signifikant (p=0,0188, p=0,0276, p<0,0001 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe vorherige Chemotherapie hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (30,56, 23,09 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, 60,22 bzw. 7,36), weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten ebenso gleichgerichtete Effekte (RR=17,69, RR=20,02 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. 17,11), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Subgruppenanalysen

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl, Hepatische Ereignisse sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) werden 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 der Kategorie jeglicher Schweregrad 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 4-62 und Tabelle 4-63):

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] 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
Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0304)					
Nordamerika / Europa	237/678 (35,0)	12/649 (1,8)	18,91 [10,69; 33,42] <,0001[2]	28,53 [15,77; 51,59] <,0001[3]	33,1 [29,4; 36,8] <,0001[3]
Asien	142/203 (70,0)	14/201 (7,0)	10,04 [6,01; 16,78] <,0001[2]	31,09 [16,72; 57,83] <,0001[3]	63,0 [55,8; 70,2] <,0001[3]
Andere	180/402 (44,8)	25/414 (6,0)	7,41 [4,99; 11,01] <,0001[2]	12,62 [8,05; 19,78] <,0001[3]	38,7 [33,4; 44,1] <,0001[3]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	75/156 (48,1)	7/169 (4,1)	11,61 [5,52; 24,41] <,0001[2]	21,43 [9,45; 48,62] <,0001[3]	43,9 [35,5; 52,3] <,0001[3]
Positiv	470/1089 (43,2)	43/1066 (4,0)	10,70 [7,92; 14,45] <,0001[2]	18,06 [13,01; 25,07] <,0001[3]	39,1 [36,0; 42,3] <,0001[3]
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: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; 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 Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

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] 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
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]

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	239/1169 (20,4)	8/1132 (0,7)	28,93 [14,37; 58,24] <,0001[2]	36,11 [17,76; 73,43] <,0001[3]	19,7 [17,4; 22,1] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

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 Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

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 endokrine Therapie zu Beginn (Tamoxifen; Aromatase Inhibitor) hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (47,42 bzw. 28,93), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: 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
Vorherige Chemotherapie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0123)					
Neoadjuvante Chemotherapie	16/314 (5,1)	7/306 (2,3)	2,23 [0,93; 5,34] 0,0725[2]	2,29 [0,93; 5,66] 0,0644[3]	2,8 [-0,1; 5,8] 0,0644[3]
Adjuvante Chemotherapie	18/452 (4,0)	12/416 (2,9)	1,38 [0,67; 2,83] 0,3788[2]	1,40 [0,66; 2,94] 0,3765[3]	1,1 [-1,3; 3,5] 0,3765[3]
Keine Chemotherapie	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe vorherige Chemotherapie signifikant (p=0,0123).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe vorherige Chemotherapie (neoadjuvante Chemotherapie; adjuvante Chemotherapie; keine Chemotherapie) sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,23, 1,38 bzw. nicht berechnet [NB]), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-88: 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: 0,0218)					
< 20 mm	17/331 (5,1)	4/334 (1,2)	4,29 [1,46; 12,61] 0,0081[2]	4,47 [1,49; 13,42] 0,0037[3]	3,9 [1,3; 6,6] 0,0037[3]
≥ 20 bis < 50 mm	31/646 (4,8)	25/653 (3,8)	1,25 [0,75; 2,10] 0,3904[2]	1,27 [0,74; 2,17] 0,3893[3]	1,0 [-1,2; 3,2] 0,3893[3]
≥ 50 mm	21/289 (7,3)	4/265 (1,5)	4,81 [1,67; 13,84] 0,0035[2]	5,11 [1,73; 15,10] 0,0011[3]	5,8 [2,4; 9,1] 0,0011[3]
Tumorgrading (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0206)					
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	38/612 (6,2)	8/602 (1,3)	4,67 [2,20; 9,93] <,0001[2]	4,92 [2,27; 10,63] <,0001[3]	4,9 [2,8; 7,0] <,0001[3]
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: 0,0132)					
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	61/1089 (5,6)	25/1066 (2,3)	2,39 [1,51; 3,77] 0,0002[2]	2,47 [1,54; 3,97] 0,0001[3]	3,3 [1,6; 4,9] 0,0001[3]
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB

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
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	65/1169 (5,6)	33/1132 (2,9)	1,91 [1,26; 2,88] 0,0021[2]	1,96 [1,28; 3,01] 0,0017[3]	2,6 [1,0; 4,3] 0,0017[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Primärtumorgröße, Tumorgrading, Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p=0,0218, p=0,0206, p=0,0132 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Primärtumorgröße (<20 mm; ≥20 bis <50 mm; ≥50 mm) sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (4,29, 1,25 bzw. 4,81), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Kategorien der Subgruppe Tumorgrading (G2; G3; GX) hatten gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (4,67, 1,17 bzw. 2,89). Da der Effekt, welcher entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation ist, bei einer der kleineren Subgruppenkategorie (G1) auftrat, und nicht statistisch signifikant ist, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (1,08 bzw. 2,39), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die Effekte der einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn gemessen anhand des RR sind gleichgerichtet (12,72 bzw. 1,91). Der quantitative Unterschied der Punktschätzer kann auf die ungleichmäßig verteilten Größen der Subgruppenkategorien zurückgeführt werden, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-84: 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] 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: 0,0489)					
<20 mm	18/331 (5,4)	5/334 (1,5)	3,63 [1,36; 9,67] 0,0098[2]	3,78 [1,39; 10,32] 0,0054[3]	3,9 [1,2; 6,7] 0,0054[3]
≥20 bis <50 mm	34/646 (5,3)	26/653 (4,0)	1,32 [0,80; 2,18] 0,2730[2]	1,34 [0,79; 2,26] 0,2712[3]	1,3 [-1,0; 3,6] 0,2712[3]
≥50 mm	19/289 (6,6)	4/265 (1,5)	4,36 [1,50; 12,64] 0,0068[2]	4,59 [1,54; 13,68] 0,0028[3]	5,1 [1,9; 8,3] 0,0028[3]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0145)					
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	63/1089 (5,8)	27/1066 (2,5)	2,28 [1,47; 3,56] 0,0003[2]	2,36 [1,49; 3,74] 0,0002[3]	3,3 [1,6; 4,9] 0,0002[3]
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	64/1169 (5,5)	35/1132 (3,1)	1,77 [1,18; 2,65] 0,0056[2]	1,82 [1,19; 2,76] 0,0049[3]	2,4 [0,7; 4,0] 0,0049[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Primärtumorgröße, Progesteronrezeptorstatus sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p=0,0489, p=0,0145 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Primärtumorgröße (<20 mm; ≥20 bis <50 mm; ≥50 mm) sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,63, 1,32 bzw. 4,36), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen (ausgewerteten[20]) Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus hatten gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (0,93 bzw. 2,28). 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. 1,77). Der quantitative Unterschied der Punktschätzer kann auf die ungleichmäßig verteilten Größen der Subgruppenkategorien zurückgeführt werden, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, prämenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[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**
Primärtumorgröße (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0213)					
<20 mm	171/204 (83,8)	9/189 (4,8)	17,60 [9,28; 33,40] <,0001[2]	103,64 [48,17; 222,98] <,0001[3]	79,1 [73,2; 85,0] <,0001[3]
≥20 bis <50 mm	290/360 (80,6)	29/346 (8,4)	9,61 [6,76; 13,67] <,0001[2]	45,29 [28,55; 71,82] <,0001[3]	72,2 [67,2; 77,2] <,0001[3]
≥50 mm	167/194 (86,1)	5/185 (2,7)	31,85 [13,39; 75,75] <,0001[2]	222,67 [83,80; 591,62] <,0001[3]	83,4 [78,0; 88,8] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.
ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Primärtumorgröße signifikant (p=0,0213).

[20] Für die Subgruppenkategorie Progesteronrezeptorstatus: Unbekannt wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Primärtumorgröße (<20 mm; ≥20 bis <50 mm; ≥50 mm) sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (17,60, 9,61 bzw. 31,85), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-86: 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: 0,0006)					
<65 Jahre	769/918 (83,8)	68/936 (7,3)	11,53 [9,16; 14,52] <,0001[2]	65,88 [48,67; 89,18] <,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: 0,0032)					
Nordamerika / Europa	585/678 (86,3)	77/649 (11,9)	7,27 [5,88; 8,99] <,0001[2]	46,73 [33,82; 64,56] <,0001[3]	74,4 [70,8; 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	299/402 (74,4)	24/414 (5,8)	12,83 [8,66; 19,00] <,0001[2]	47,17 [29,51; 75,41] <,0001[3]	68,6 [63,8; 73,4] <,0001[3]
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Negativ	126/156 (80,8)	15/169 (8,9)	9,10 [5,58; 14,84] <,0001[2]	43,12 [22,22; 83,68] <,0001[3]	71,9 [64,4; 79,4] <,0001[3]
Positiv	901/1089 (82,7)	93/1066 (8,7)	9,48 [7,80; 11,54] <,0001[2]	50,14 [38,49; 65,32] <,0001[3]	74,0 [71,2; 76,8] <,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: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; 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 Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Alter, Region sowie Progesteronrezeptorstatus signifikant (p=0,0006, p=0,0032 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (11,53 bzw. 6,08), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (7,27, 17,43 bzw. 12,83), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (9,10, 9,48 bzw. 12,36), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis: PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population – Kohorte 1, postmenopausale Patientinnen)

	Abemaciclib+ET[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**
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	11/1169 (0,9)	0/1132 (0,0)	22,27 [1,31; 377,51] 0,0316[2]	22,48 [1,32; 381,99] 0,0011[3]	0,9 [0,4; 1,5] 0,0011[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p<0,0001).

Aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Therapiearmen, konnte lediglich für eine der beiden Kategorien der Subgruppe Endokrine Therapie zu Beginn (Aromatase-Inhibitor) ein RR berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-88: 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] 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
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)	1/602 (0,2)	51,15 [7,09; 368,81] <,0001[2]	55,81 [7,69; 405,03] <,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	102/1089 (9,4)	1/1066 (0,1)	99,85 [13,96; 714,34] <,0001[2]	110,06 [15,33; 790,36] <,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	118/1169 (10,1)	2/1132 (0,2)	57,13 [14,16; 230,58] <,0001[2]	63,43 [15,64; 257,27] <,0001[3]	9,9 [8,2; 11,7] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
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 Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

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 sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (17,37, 51,15, 60,49 bzw. 5,77), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (20,58, 99,85 bzw. 2,18), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (17,35 bzw. 57,13), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Hepatische Ereignisse 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: 0,0201)					
Neoadjuvante Chemotherapie	13/314 (4,1)	3/306 (1,0)	4,22 [1,22; 14,67] 0,0234[2]	4,36 [1,23; 15,46] 0,0131[3]	3,2 [0,7; 5,6] 0,0131[3]
Adjuvante Chemotherapie	18/452 (4,0)	1/416 (0,2)	16,57 [2,22; 123,55] 0,0062[2]	17,21 [2,29; 129,51] 0,0002[3]	3,7 [1,9; 5,6] 0,0002[3]
Keine Chemotherapie	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin; 2: p-Wert basierend auf Z-Test; 3: p-Wert basierend auf Chi^2-Test.
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: Endokrine Therapie; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für prämenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe vorherige Chemotherapie signifikant (p=0,0201).

Die einzelnen (ausgewerteten[21]) Kategorien der Subgruppe vorherige Chemotherapie sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (4,22 bzw. 16,57), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

[21]Für die Subgruppenkategorie: Keine Chemotherapie wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet.

Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT Hepatische Ereignisse 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
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	59/1169 (5,0)	14/1132 (1,2)	4,08 [2,29; 7,27] <,0001[2]	4,24 [2,36; 7,65] <,0001[3]	3,8 [2,4; 5,2] <,0001[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
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; 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 endokrine Therapie zu Beginn sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,47 bzw. 4,08), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: PT Venöse Thromboembolie (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: <,0001)					
<65 Jahre	29/918 (3,2)	9/936 (1,0)	3,29 [1,56; 6,90] 0,0017[2]	3,36 [1,58; 7,14] 0,0008[3]	2,2 [0,9; 3,5] 0,0008[3]
≥65 Jahre	16/365 (4,4)	0/328 (0,0)	29,66 [1,79; 492,49] 0,0180[2]	31,02 [1,85; 519,08] 0,0001[3]	4,4 [2,3; 6,5] 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
Datenschnitt: 15. Juli 2025 Safety-Population 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. ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; 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					

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppe Alter signifikant (p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Alter sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,29 bzw. 29,66), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-92: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: PT 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	11/918 (1,2)	5/936 (0,5)	2,24 [0,78; 6,43] 0,1327[2]	2,26 [0,78; 6,53] 0,1222[3]	0,7 [-0,2; 1,5] 0,1222[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	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	13/1169 (1,1)	5/1132 (0,4)	2,52 [0,90; 7,04] 0,0784[2]	2,53 [0,90; 7,13] 0,0680[3]	0,7 [-0,0; 1,4] 0,0680[3]
Datenschnitt: 15. Juli 2025 Safety-Population 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. ARR: Absolute Risikoreduktion; 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; 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 sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,24 bzw. 11,69), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (10,41 bzw. 2,52), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-93: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: PT 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)	4/936 (0,4)	2,29 [0,71; 7,42] 0,1658[2]	2,31 [0,71; 7,52] 0,1536[3]	0,6 [-0,2; 1,3] 0,1536[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	14/1169 (1,2)	4/1132 (0,4)	3,39 [1,12; 10,27] 0,0309[2]	3,42 [1,12; 10,42] 0,0216[3]	0,8 [0,1; 1,6] 0,0216[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
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; 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 sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (2,29 bzw. 11,69), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,47 bzw. 3,39), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-94: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (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
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0003)					
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	88/1089 (8,1)	57/1066 (5,3)	1,51 [1,09; 2,09] 0,0120[2]	1,56 [1,10; 2,20] 0,0113[3]	2,7 [0,6; 4,8] 0,0113[3]
Unbekannt	0/10 (0,0)	0/7 (0,0)	NB	NB	NB
Ethnizität (p-Wert des Interaktionsterms: 0,0220)					
Weiß	83/958 (8,7)	45/943 (4,8)	1,82 [1,28; 2,58] 0,0009[2]	1,89 [1,30; 2,75] 0,0007[3]	3,9 [1,7; 6,1] 0,0007[3]
Asiatisch	13/250 (5,2)	13/242 (5,4)	0,97 [0,46; 2,05] 0,9321[2]	0,97 [0,44; 2,13] 0,9321[3]	-0,2 [-4,1; 3,8] 0,9321[3]
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: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Progesteronrezeptorstatus sowie Ethnizität signifikant (p=0,0003 bzw. p=0,0220).

Die einzelnen (ausgewerteten[22]) Kategorien der Subgruppe Progesteronrezeptorstatus sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (1,18 bzw. 1,51), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

[22]Für die Subgruppenkategorie: Unbekannt wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet.

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Ethnizität hatten gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (1,82, 0,97 bzw. 0,41). Da die Effekte, welche entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation sind, bei den deutlich kleineren Subgruppenkategorien (Asiatisch bzw. Andere) auftraten, und nicht statistisch signifikant sind, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-95: Interagierende Subgruppen – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege 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
Region (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Nordamerika / Europa	8/678 (1,2)	2/649 (0,3)	3,83 [0,82; 17,96] 0,0887[2]	3,86 [0,82; 18,26] 0,1089[4]	0,9 [-0,0; 1,8] 0,1089[4]
Asien	1/203 (0,5)	1/201 (0,5)	0,99 [0,06; 15,72] 0,9944[2]	0,99 [0,06; 15,94] 1,0000[4]	-0,0 [-1,4; 1,4] 1,0000[4]
Andere	0/402 (0,0)	1/414 (0,2)	0,34 [0,01; 8,40] 0,5122[2]	0,34 [0,01; 8,43] 1,0000[4]	-0,2 [-0,7; 0,2] 1,0000[4]
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	9/1169 (0,8)	4/1132 (0,4)	2,18 [0,67; 7,05] 0,1939[2]	2,19 [0,67; 7,12] 0,1826[3]	0,4 [-0,2; 1,0] 0,1826[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ET: Endokrine Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Region sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p<0,0001 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen Kategorien der Subgruppe Region hatten gegengerichtete Effekte gemessen anhand des RR (3,83, 0,99 bzw. 0,34). Da die Effekte, welche entgegengerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation sind, bei den kleineren Subgruppenkategorien (Asien bzw. Andere) auftraten, auf sehr wenigen Ereignissen beruhen und nicht statistisch signifikant sind, wird hier von einem zufälligen Auftreten und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Therapiearmen, konnte lediglich für eine der beiden Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn (Aromatase-Inhibitor) ein RR berechnet werden, weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-96: Interagierende Subgruppen – Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege 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
Tumorgrading (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
G1	0/91 (0,0)	0/93 (0,0)	NB	NB	NB
G2	6/612 (1,0)	1/602 (0,2)	5,90 [0,71; 48,88] 0,0998[2]	5,95 [0,71; 49,57] 0,1240[4]	0,8 [-0,0; 1,7] 0,1240[4]
G3	7/527 (1,3)	3/506 (0,6)	2,24 [0,58; 8,62] 0,2405[2]	2,26 [0,58; 8,78] 0,3424[4]	0,7 [-0,4; 1,9] 0,3424[4]
GX	0/51 (0,0)	0/59 (0,0)	NB	NB	NB
Endokrine Therapie zu Beginn (p-Wert des Interaktionsterms: <,0001)					
Tamoxifen	0/114 (0,0)	0/132 (0,0)	NB	NB	NB
Aromatase-Inhibitor	13/1169 (1,1)	4/1132 (0,4)	3,15 [1,03; 9,62] 0,0444[2]	3,17 [1,03; 9,76] 0,0336[3]	0,8 [0,1; 1,5] 0,0336[3]

Datenschnitt: 15. Juli 2025
Safety-Population
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.
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; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für postmenopausale Patientinnen war der p-Wert des Interaktionsterms für die Subgruppen Tumorgrading sowie endokrine Therapie zu Beginn signifikant (p<0,0001 bzw. p<0,0001).

Die einzelnen (ausgewerteten[23]) Kategorien der Subgruppe Tumorgrading sind gleichgerichtete Effekte gemessen anhand des RR (5,90 bzw. 2,24), weshalb hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

[23]Für die Subgruppenkategorie: GX wurde keine Behandlungsdifferenz berechnet.

Aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Therapiearmen, konnte lediglich für eine der beiden Kategorien der Subgruppe endokrine Therapie zu Beginn (Aromatase-Inhibitor) ein RR 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.

4.3.2 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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-97: 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 4-98: 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>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99: 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 4-100: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-101: 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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-102: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-104: 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 4-105: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2****.*

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-106: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-107: 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 monarchE wird die Intervention Abemaciclib in Kombination mit ET verglichen mit ET. Es handelt sich dabei um eine offene Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht (37). 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 ET im Vergleich zur ET anhand der Studie monarchE 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 (73).

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mit ca. 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt daran etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens. Etwa drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre (1). Gemäß RKI weisen ca. 90% der Frauen in Deutschland bei der Erstdiagnose Brustkrebs im Frühstadium auf (UICC-Stadium I-III) auf, davon sind ca. 68% HR-positiv/HER-2-negativ (1-3).

Die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium ist mittlerweile relativ günstig und die Therapie erfolgt in kurativer Absicht. Jedoch erfahren innerhalb der ersten 10 Jahre ca. 20% der Patienten mit frühem HR-positivem Brustkrebs ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium (1, 4, 5). Die Rezidivrate ist am höchsten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren nach Beginn der Therapie, insbesondere jedoch in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose (6, 7). Etwa eine von sechs Frauen (17,2%) mit HR-positivem/HER2-negativem und nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium erleidet innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten ET mit kurativer Intention ein Rezidiv oder verstirbt (8). Der Befall von Lymphknoten zählt dabei neben Kriterien wie Tumorgröße und Grading zu den wichtigsten Faktoren für die Einschätzung des Rezidivrisikos und bestimmt somit maßgeblich die Prognose (9). Brustkrebsrezidive können lokal (in der Brust, Haut und umgebendes Gewebe der Brustwand), regional (Lymphknoten im Bereich der betroffenen Brust) oder als Fernrezidiv auftreten. 10%-20% aller Rezidive werden lokoregionär beobachtet, während 60%-70% Fernmetastasen darstellen. Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen sind Knochen (20%-60%), Leber (5%-15%), Lunge (15%–20%), seltener das Gehirn (5%–10%) (6). Insbesondere das Auftreten von Fernrezidiven markiert dabei den Übertritt in die palliative Therapiesituation und stellt somit eine lebensbedrohliche Erkrankung dar (10).

Der therapeutische Bedarf von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Risiko besteht entsprechend in erster Linie darin, das Rezidivrisiko zu senken und somit eine Krankheitsprogression in ein palliatives Stadium zu verhindern.

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 HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ zu erfassen (11). Die befragten Ärzte sahen den größten ungedeckten Bedarf bei Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit hohem oder intermediärem Risiko, bei adjuvanten Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz sowie beim Ersatz einer Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie.

Mit der Zulassung von Abemaciclib in Kombination mit einer ET für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko steht den Patienten 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 ET kombiniert werden.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden AWG liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie monarchE vor, die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit kurativ behandeltem, nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht. Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv (entsprechend der Kohorte 1 der Studie monarchE) 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 Tumorgröße von ≥5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Gemäß des Studienprotokolls der Studie monarchE erfolgte in allen Behandlungsarmen 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 ET wurde dabei im Rahmen der Studie nicht eingeschränkt. Infolgedessen können die im Zuge der Studie monarchE verabreichten ET 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 monarchE 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:

Tabelle 4-108: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Gesamtüberleben	- Zeit bis zum Tod - Anteil Patienten mit Tod jeglicher Ursache
Morbidität	
Invasives krankheitsfreies Überleben	- Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache - Anteil Patienten mit Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache
Fernmetastasenfreies Überleben	- Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod jeglicher Ursache - Anteil Patienten mit Fernrezidiv oder Tod jeglicher Ursache
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Symptomatik FACIT-Fatigue	Verlauf und Veränderung zu Baseline
Symptomatik anhand des FACT-ES	
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	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	
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
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

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

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, liegen mit der Studie monarchE qualitativ hochwertige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib gegenüber der vom G-BA im AWG 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,

mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110.

Alle im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15 Juli 2025 (bzw. 01. Juli 2022 für patientenberichtete Endpunkte) (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Ergebnisse des Datenschnitts vom 03. Juli 2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,65 [0,47; 0,90], 0,0078[2]	
Sterberate	RR: 0,68 [0,50; 0,92], 0,0114 65/777 (8,4) vs. 90/728 (12,4)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,47; 0,72], <0,0001[2]	
Rezidivrate	RR: 0,64 [0,53; 0,77], <0,0001 140/777 (18,0) vs. 206/728 (28,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,46; 0,73], <0,0001[2]	
Rezidivrate	RR: 0,63 [0,52; 0,78], <0,0001 123/777 (15,8) vs. 182/728 (25,0)	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[5]		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g-0,03 [-0,13;0,08], 0,6324[3]	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,20 [-0,31;-0,09], 0,0004[3]	
Symptomatik anhand des FACT-ES[5]		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,20 [-0,30;-0,09], 0,0004[3]	
ESS 18	Hedges'g: -0,21 [-0,32;-0,11] 0,0001[3]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B[5]		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,18 [-0,28;-0,07], 0,0013[3]	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,15 [-0,25;-0,04], 0,0076[3]	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,17 [-0,28;-0,07], 0,0016[3]	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,10 [-0,21;0,01], 0,0707[3]	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,14;0,08], 0,6031[3]	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,15 [-0,25;-0,04], 0,0080[3]	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,27;-0,05], 0,0035[3]	
TOI	Hedges'g: -0,20 [-0,30;-0,09], 0,0003[3]	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,50 [1,11; 2,04], 0,0091[4] 96/776 (12,4) vs. 60/729 (8,2)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 3,20 [2,65; 3,86], <0,0001[4] 371/776 (47,8) vs. 109/729 (15,0)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 14,72 [6,49; 33,39], <0,0001[4] 94/776 (12,1) vs. 6/729 (0,8)	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[6]		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 12,47 [6,81; 22,82], <0,0001[4] 146/776 (18,8) vs. 11/729 (1,5)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,32 [1,18; 1,47], <0,0001[4] 425/776 (54,8) vs. 303/729 (41,6)	
CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,04 [1,16; 3,60], 0,0131[4] 37/776 (4,8) vs. 17/729 (2,3)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 14,03 [10,48; 18,78], <0,0001[4] 642/776 (82,7) vs. 43/729 (5,9)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 14,40 [4,50; 46,11], <0,0001[4] 46/776 (5,9) vs. 3/729 (0,4)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 7,28 [2,58; 20,52], 0,0002[4] 31/776 (4,0) vs. 4/729 (0,5)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 2,28 [1,23; 4,22], 0,0085[4] 34/776 (4,4) vs. 14/729 (1,9)	

Datenschnitt: 15 Juli 2025 bzw. 01. Juli 2022 für patientenberichtete Endpunkte

ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)

1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin
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: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01 Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden
6: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen, Datenschnitt: 15. Juli 2025

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,84 [0,68; 1,02], 0,0811[2]	
Sterberate	RR: 0,83 [0,69; 1,00], 0,0455 175/1284 (13,6) vs. 208/1263 (16,5)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,64; 0,87], 0,0002[2]	
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,67; 0,87], <0,0001 286/1284 (22,3) vs. 370/1263 (29,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,63; 0,88] 0,0006[2]	
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,66; 0,88], 0,0002 249/1284 (19,4) vs. 323/1263 (25,6)	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[6]		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,22; -0,06], 0,0012[3]	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,24 [-0,33; -0,16], <0,0001[3]	
Symptomatik anhand des FACT-ES[6]		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,13 [-0,22; -0,05], 0,0018[3]	
ESS 18	Hedges'g: -0,16 [-0,24; -0,07], 0,0003[3]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B[6]		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,15 [-0,23; -0,07], 0,0005[3]	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,10 [-0,18; -0,02], 0,0178[3]	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,24 [-0,32; -0,15], <0,0001[3]	

Endpunkt in der Studie monarchE	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,00 [-0,08; 0,08], 0,9964[3]	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8016[3]	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25; -0,08], <0,0001[3]	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,14 [-0,23; -0,06], 0,0007[3]	
TOI	Hedges'g: -0,21 [-0,29; -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: 1,59 [1,29; 1,95], <0,0001[4] 206/1283 (16,1) vs. 128/1264 (10,1)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 2,90 [2,54; 3,31], <0,0001[4] 648/1283 (50,5) vs. 220/1264 (17,4)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 18,52 [11,08; 30,95], <0,0001[4] 282/1283 (22,0) vs. 15/1264 (1,2)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse[7]		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 31,90 [15,85; 64,18], <0,0001[4] 259/1283 (20,2) vs. 8/1264 (0,6)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,29 [1,17; 1,41], <0,0001[4] 607/1283 (47,3) vs. 464/1264 (36,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,97], 0,0006[4] 71/1283 (5,5) vs. 35/1264 (2,8)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,09 [1,39; 3,14], 0,0004[4] 70/1283 (5,5) vs. 33/1264 (2,6)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,41 [7,86; 11,26], <0,0001[4] 1060/1283 (82,6) vs. 111/1264 (8,8)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 61,57 [15,26; 248,40], <0,0001[4] 125/1283 (9,7) vs. 2/1264 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,66 [1,34; 384,12], 0,0307[4] 11/1283 (0,9) vs. 0/1264 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 4,22 [2,37; 7,51], <0,0001[4] 60/1283 (4,7) vs. 14/1264 (1,1)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 4,93 [2,42; 10,03], <0,0001[4] 45/1283 (3,5) vs. 9/1264 (0,7)	

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET[1] vs. ET[1]	Ausmaß des Zusatznutzens
UESI CTCAE-Grad ≥3: Venöse Thromboembolie	RR: 3,69 [1,23; 11,10], 0,0199[4] 15/1283 (1,2) vs. 4/1264 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,35 [1,24; 9,05], 0,0172[4] 17/1283 (1,3) vs. 5/1264 (0,4)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0342[4] 31/1283 (2,4) vs. 16/1264 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,20 [1,05; 9,79], 0,0413[4] 13/1283 (1,0) vs. 4/1264 (0,3)	

Datenschnitt: 15. Juli 2025 bzw. 01. Juli 2022 für patientenberichtete Endpunkte

ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)

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

6: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01. Juli 2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden
7: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte;

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Die adjuvante Therapie von Patienten mit HR-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.

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer der Studie monarchE deutet sich dennoch sowohl für prämenopausale Patientinnen als auch für postmenopausale Patientinnen bereits im Datenschnitt 03. Juli 2023 eine Tendenz zum Vorteil für Abemaciclib an (vgl. Anhang 4-G). Dieser numerische Vorteil wird in der finalen Analyse zum 15. Juli 2025, welche eine beachtliche mediane Beobachtungsdauer des OS von 76 bzw. 77 Monaten aufweist, bestätigt. Der Endpunkt OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die Sterberaten binäre Analysen durchgeführt, welche vor dem Hintergrund einer sowohl innerhalb der jeweiligen Behandlungsarme, als auch zwischen den Behandlungsarmen sehr homogen verteilten Beobachtungsdauer eine wertvolle Stütze bei der Einordnung der Ereigniszeitanalyse bietet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt OS ein signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR=0,65 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,90], 0,0078). Das Sterberisiko war demnach unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET im Vergleich zur ZVT um 35% reduziert. Die binären Analysen zur Sterberate zeigten konsistente Ergebnisse und bestätigen damit den beträchtlichen Vorteil über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Sterberisiko geringer als bei alleiniger ET (HR=0,84 ([95%-KI], p-Wert: [0,68; 1,02], 0,0811)). Der numerische Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zeigt dabei eine eindeutige Tendenz zum Vorteil von Abemaciclib, welcher nach den Vorgaben der allgemeinen Methodik nicht quantifizierbar ist, da ein HR von 1 in dem 95%-Konfidenzintervall eingeschlossen ist. Unter Hinzunahme des vorangegangenen Datenschnitts vom 03. Juli 2023, welcher ergänzend in Anhang 4-G dargestellt wird, zeigt sich ein sehr homogenes Ergebnis (HR=0,83 ([95 %-KI]: [0,65; 1,05]), vgl. Anhang 4-G). Die bereits 2023 anhand des Punktschätzers erkennbare Richtung zugunsten von Abemaciclib kann somit im finalen Datenschnitt 2025 noch präziser geschätzt werden. In den ergänzenden binären Analysen zu den Sterberaten wird dieser Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auch anhand eines statistisch signifikanten Unterschieds mit RR=0,83 ([95%-KI], p-Wert: [0,69; 1,00], 0,0455) beobachtet.

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

In der gemeinsamen Betrachtung von Ereigniszeitanalyse und ergänzend dargestellten binären Analyse der Sterberate zeigt sich sowohl für prämenopausale- als auch postmenopausale Patientinnen jeweils ein sehr konsistentes Ergebnis im Gesamtüberleben, welches bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. Bei prämenopausalen Patientinnen bestätigt sich ein beträchtlicher Vorteil während bei postmenopausalen Patientinnen ein konsistenter Vorteil gezeigt werden kann, welcher anhand der primär herangezogenen Ereigniszeitanalyse nicht quantifizierbar ist.

In der Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

Auch in der Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

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 Karzinom 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 (12). 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 monarchE 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=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,72], <0,0001). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET im Vergleich zur ZVT war demnach um 42% reduziert, also nahezu halbiert. In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse, wodurch der deutliche Vorteil über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg bestätigt wird.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei alleiniger ET (HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,64; 0,87], 0,0002)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. Dieser Unterschied zeigt sich ebenso in den konsistenten Ergebnissen der binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate. Dadurch bestätigt sich der beträchtliche Vorteil von Abemaciclib über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg.

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 in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten 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 (13), stellen Fernmetastasen den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar und ziehen weitere, häufig belastende therapeutische Maßnahmen nach sich.

Fernmetastasen können – in Abhängigkeit ihrer Lokalisation – zu äußerst belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, darunter z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Schmerzen oder 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 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 (13, 14). Entsprechend wird der Endpunkt DRFS als schwer/schwerwiegend eingestuft.

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

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit HR=0,58 ([95%-KI], p-Wert: [0,46; 0,73], <0,0001). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET um 42% reduziert. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigen sich konsistente Ergebnisse.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs signifikant geringer als bei alleiniger ET (HR=0,75 ([95%-KI], p-Wert: [0,63; 0,88], 0,0006)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. 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 erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Aufgrund der überwiegend zu Beginn einer Therapie mit Abemaciclib bzw. einer ET auftretenden Nebenwirkungen, die einen entsprechenden Einfluss auf die Symptomatik bzw. den Gesundheitszustand nehmen können, wurde für alle in dieser Nutzendimension betrachteten Endpunkte als Analysemethode 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 monarchE als sekundärer Endpunkt erhoben.

Aus den Daten der Studie monarchE 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 in Kombination mit ET. 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 [-0,22; -0,06]).

Nach einem anfänglichen Absinken des Wertes der VAS zu Beginn der Therapie unter Abemaciclib in Kombination mit ET 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 in Kombination mit ET 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 (15, 16).

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. Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,31; -0,09]). Auch ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,24 [-0,33; -0,16]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Zudem zeichnet sich dabei unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET 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 in Kombination mit ET gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACT-ES

Mithilfe des FACT-ES-Fragebogens werden spezifische Symptome einer ET erfasst. Der Fragebogen wurde für die gemeinsame Anwendung mit FACT-B konzipiert (17). Für den Fragebogen FACT-ES werden eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität 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. Der Effekt liegt in der Größenordnung allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,30; -0,09]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt ebenfalls unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,05]) 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. Der Effekt in dieser Größenordnung ist dabei jedoch nicht klinisch bedeutsam (Hedges' g, [95%-KI]: -0,21 [-0,32; -0,11]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt ebenso unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,16 [-0,24; -0,07]) und ist somit auch nicht klinisch bedeutsam.

Insgesamt zeigen sich anhand des FACT-ES und der ESS 18 bezüglich der typischen im Rahmen einer ET auftretenden Symptomatik für keine der Teilpopulationen klinisch bedeutsame Vor- oder Nachteile durch eine Kombination von Abemaciclib mit einer ET im Vergleich zu einer ET 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 in Kombination mit ET 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 in Kombination mit ET ist daher für **beide Teilpopulationen nicht belegt.**

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 (18). Die in der Studie monarchE 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 (19-21) als auch der des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptiert hat (22-24).

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 monarchE 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. Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher als klinisch nicht bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,18 [-0,28; -0,07]. Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,15 [-0,23; -0,07]) 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 in Kombination mit ET gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET ist daher für **beide 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 unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET insgesamt häufiger auftraten als unter ET alleine.

Auch die Ergebnisse einer Studie zur Patientenpräferenz von Wöckel et al. zeigen, dass für Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko die Vermeidung eines Rezidivs das wichtigste Therapieziel darstellt. Die Reduktion des Rückfallrisikos wurde dabei von den Patienten doppelt so hoch bewertet wie die Vermeidung von Fatigue bzw. anderen Nebenwirkungen oder Einschränkungen der Lebensqualität (26). Auch andere Studien bestätigen, dass insbesondere Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium, die eine Aussicht auf Heilung haben, bereit sind vorübergehende Nebenwirkungen einer Therapie zu akzeptieren, wenn dadurch die Heilungschancen verbessert werden (104, 105).

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 4-109 und Tabelle 4-110 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=1,50 ([95%-KI], p-Wert: [1,11; 2,04], 0,0091); RR=3,20 ([95%-KI], p-Wert: [2,65; 3,86], <0,0001); bzw. RR=14,72 ([95%-KI], p-Wert: [6,49; 33,39], <0,0001)) als auch für postmenopausale Patientinnen (RR=1,59 ([95%-KI], p-Wert: [1,29; 1,95], <0,0001), RR=2,90 ([95%-KI], p-Wert: [2,54; 3,31], <0,0001), bzw. RR=18,52 ([95%-KI], p-Wert: [11,08; 30,95], <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 (25).

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=12,47 ([95%-KI], p-Wert: [6,81; 22,82], <0,0001)) und postmenopausalen (RR=31,90 ([95%-KI], p-Wert: [15,85; 64,18], <0,0001)) Patientinnen auf. Für den PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl 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 die unter dem PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl zusammengefassten Ereignisse von transienter Natur und durch Maßnahmen wie einer Dosisreduktion einfach zu therapieren sind. Febrile Neutropenien traten unter Therapie mit Abemaciclib bei nur etwa 0,3% der Patienten in der gesamten Studienpopulation auf (48).

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=1,32 ([95%-KI], p-Wert: [1,18; 1,47], <0,0001)). Das Risiko für Infektionen von Grad ≥3 war ebenfalls statistisch signifikant erhöht unter der Behandlung mit Abemaciclib (RR=2,04 ([95%-KI], p-Wert: [1,16; 3,60], <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=1,29 ([95%-KI], p-Wert: [1,17; 1,41], <0,0001)), insbesondere aber auch das Risiko für eine schwere oder schwerwiegende Infektion (RR=2,00 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 2,97], 0,0006) bzw. RR=2,09 ([95%-KI], p-Wert: [1,39; 3,14], 0,0004)).

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=14,03 ([95%-KI], p-Wert: [10,48; 18,78], <0,0001); postmenopausale Patientinnen: RR=9,41 ([95%-KI], p-Wert: [7,86; 11,26], <0,0001)) als auch das Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen zum PT Diarrhoe signifikant höher (RR=14,40 ([95%-KI], p-Wert: [4,50; 46,11], <0,0001 bzw. RR=61,57 ([95%-KI], p-Wert: [15,26; 248,40], <0,0001)). Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich zudem ein signifikant erhöhtes Risiko in Form eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zum PT Diarrhoe (RR=22,66 ([95%-KI], p-Wert: [1,34; 384,12], 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 (25, 79, 106, 107). Die Diarrhö lässt sich mit allgemein bekannten, einfachen Maßnahmen einschließlich Einnahme von Loperamid i.d.R. gut behandeln. Die mediane Dauer solcher Ereignisse ist daher mit sieben Tagen für Ereignisse mit Grad 2 bzw. fünf Tage für Ereignisse mit Grad 3 verhältnismäßig kurz (25).

Zudem nimmt die Häufigkeit der Ereignisse im Therapieverlauf deutlich ab und eine Dosisreduktion ist für die Mehrheit der betroffenen Patienten nicht notwendig.

Hepatische Ereignisse im Rahmen schwerer unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse traten unter Therapie mit Abemaciclib sowohl für prämenopausale (RR=7,28 ([95%-KI], p-Wert: [2,58; 20,52], 0,0002)) als auch für postmenopausale (RR=4,22 ([95%-KI], p-Wert: [2,37; 7,51], <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 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 prämenopausale Patientinnen ergab sich dabei 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=4,93 ([95%-KI], p-Wert: [2,42; 10,03], <0,0001)) als auch in Form schwerer bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant häufiger auf (RR=3,69 ([95%-KI], p-Wert: [1,23; 11,10], 0,0199) bzw. RR=3,35 ([95%-KI], p-Wert: [1,24; 9,05], 0,0172)), wenn auch insgesamt selten.

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 prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib (RR=2,28 ([95%-KI], p-Wert: [1,23; 4,22], 0,0085) bzw. RR=1,91 ([95%-KI], p-Wert: [1,05; 3,47], 0,0342)). Diese Ereignisse waren jedoch insgesamt selten und basieren zum allergrößten Teil auf nicht schweren unerwünschten Ereignissen (siehe Tabelle 4-58). 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=3,20 ([95%-KI], p-Wert: [1,05; 9,79], 0,0413)). Auch diese Ereignisse waren selten.

Das Auftreten eines erhöhten Kreatininspiegels unter Therapie mit Abemaciclib ist durch Blockade eines Kreatininausscheidewegs und nicht durch echte Störung der Nierenfuktion bedingt. Das Phänomen tritt in der Regel zu Beginn der Therapie auf und stabilisiert sich dann im Laufe der weiteren Behandlung. Entsprechend (leicht) erhöhte Werte sind vollständig reversibel und gehen nach Beendigung der Therapie mit Abemaciclib nicht mit Veränderungen weiterer Nierenfunktionsparameter einher.

Fazit zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET über alle Teilpopulationen häufiger auf als unter ET alleine. Vor dem Hintergrund, dass Patientinnen im Verumarm mit Abemaciclib zusätzlich zur ET 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 und dem Vorteil im Gesamtüberleben – erfolgen.

Bei allen im Rahmen der Studie monarchE 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 (25). Es traten im finalen Datenschnitt der Studie monarchE keine neuen Sicherheitssignale auf.

Bei vielen der oben genannten unerwünschten Ereignisse handelt es sich um Laborparameter, die isoliert auftretend nicht direkt von den Patientinnen wahrgenommen werden und demnach keine direkte Belastung in Form patientenrelevanter Symptomatik für die Patientinnen 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. Zudem ergab die deutsche Patientenpräferenzstudie, dass Patienten mit frühem HR-positiven/HER2-negativem Mammakarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko das Senken des Rezidivrisikos als deutlich wichtiger bewerten, als das Vermeiden von Nebenwirkungen, insbesondere dann, wenn sich die Nebenwirkungen gut behandeln lassen und daher von begrenzter Dauer sind (26). Auch wurde von den Patienten das Auftreten von Nebenwirkungen nicht mit Lebensqualitätsverlust automatisch gleichgesetzt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für die Gruppe der **prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** von Abemaciclib in Kombination mit ET 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. Vor diesem Hintergrund zeigt sich für die Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT für prämenopausale Patientinnen eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, sowie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bei postmenopausalen Patientinnen. Darüber hinaus zeigt sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das spezifische Auftreten von Fernmetastasen. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für prämenopausale Patientinnen um mehr als die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um über ein Viertel.

Für die Nutzendimensionen patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich im Rahmen der Studie monarchE keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit ET gegenüber der ZVT.

Den deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Reduktion der Rezidivrate steht ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse gegenüber. Allerdings treten diese vermehrt früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und/oder sind gut therapierbar. Angesichts der deutlich höheren Chancen auf Heilung durch die Therapie mit Abemaciclib überwiegt der patientenrelevante Nutzen bei weitem eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden und reversiblen unerwünschten Ereignisse. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die im Rahmen der Studie monarchE aufgetretenen unterwünschten Ereignisse insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben. Hinzu kommt, dass den Patienten selbst in dieser Situation das Vermeiden eines Rückfalls deutlich wichtiger ist, als das Vermeiden von Nebenwirkungen oder Einbußen in der Lebensqualität (26). Ferner stimmen die Ergebnisse der hier vorgelegten Nutzenbewertung bei unerwünschten Ereignissen, bei der patientenberichteten Symptomatik und dem Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Wesentlichen mit dem in der Ersteinreichung bereits beobachteten Ergebnissen überein. Das heißt es wurden keine neuen Signale identifiziert, wohingegen sich der Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib beim Gesamtüberleben und bei der Reduzierung der Rezidivrate um mindestens eine Größenordnung verbesserte.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben und der Reduktion der Rezidivrate gegenüber 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 in Kombination mit ET 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 4-111: 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**
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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[24], Molenberghs 2010[25]).

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 STE (Burzykowski 2006[26]) 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

[24] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[25] 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.
[26] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[27]) 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
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 - 2023; 15. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 12.01.2026]
2. IQVIA. Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.22020.
3. American Cancer Society. Breast Cancer: Facts & Figures 2024-2025. 2024 [07.10.2025]; Verfügbar unter: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf.
4. 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.

5. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(6):304-20.
6. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(6):85-91.
7. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(5):800-9.
8. Salvo EM, Ramirez AO, Cueto J, Law EH, Situ A, Cameron C, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2021;57:5-17.
9. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer. 1987;56(4):489-92.
10. 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.
11. Adelphi. HR+/HER2- Early Breast Cancer DSP report v7.0. Februar 2021.
12. 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.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2025.
14. 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: 16.12.2025]
15. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) - Krebsinformationsdienst. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php. [Zugriff am: 28.10.2025]
16. 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]
17. 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.
18. 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.
19. 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]

20. 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]
21. 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]
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 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: 02.10.2025]
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 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: 09.03.2025]
24. 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: 16.03.2025]
25. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
26. Wöckel A, Park-Simon T-W, Korfel A, Raab K, Tesch H. Preferences of patients with high-risk HR+/HER2-breast cancer for adjuvant endocrine treatment: an adaptive choice-based conjoint analysis study from Germany. Breast Cancer Research and Treatment. 2025:1-11.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-824/2022-10-20_Geltende%20Fassung_Abemaciclib_D-811.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner

Therapie. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11281/2025-03-06_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7105/2025-03-06_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
30. 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.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7240/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137.pdf. [Zugriff am: 22.07.2025]
32. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. März 2021.
33. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. April 2025.
34. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. November 2023.
35. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. Mai 2024.
36. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20.Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2025. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf. [Zugriff am: 16.03.2022]
37. 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 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf. [Zugriff am: 16.12.2025]
38. 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]
39. 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]
40. 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: 20.10.2025]
41. 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]
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8899/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
43. 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.
44. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2025 [aktualisiert 01.08.2024]; Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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. 13. August 2025.
49. 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: 09.03.2025]
50. 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.
51. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. Future Oncol. 2022;18(21):2667-82.

52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Deutsche Krebsgesellschaft. Antihormonelle Therapie bei Brustkrebs. Stand der Information: 23.02. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/hormontherapie.html. [Zugriff am: 16.12.2025]
70. 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.
71. 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.
72. 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). 2025 [aktualisiert 03.03.2020Online]; Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 8.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 18.10.2025]
74. 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.
75. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R3). 2025. Verfügbar unter: https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines. [Zugriff am: 01.02.2025]
76. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/Answers%20from%20the%20CHMP%20SAG%20for%20Oncology%20for%20Revision%20of%20the%20anticancer%20guidelineCurrent.PDF. [Zugriff am: 16.03.2022]
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Martin M, Hegg R, Kim SB, Schenker M, Grecea D, Garcia-Saenz JA, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early

Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(8):1190-4.
81. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90.
82. Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, Cicin I, Goetz MP, Shimizu C, et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231151840.
83. Tolaney SM, Guarneri V, Seo JH, Cruz J, Abreu MH, Takahashi M, et al. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. European Journal of Cancer. 2024;199:113555.
84. Zhang Q, Shen K, Song C-g, Ouyang Q, Liu Z, Liu Q, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy as adjuvant treatment for hormone-receptor-positive, HER2−, high-risk early breast cancer: 5-year Chinese population analysis of the phase III randomized monarchE study. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2024;16:17588359241286775.
85. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, Hegg R, Tolaney S, Guarneri V, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. Annals of Oncology. 2025.
86. ClinicalTrials.gov. NCT03155997 - Titel: Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE). 2025. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997. [Zugriff am: 01.12.2025]
87. EU-CTR. 2016-004362-26 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26. [Zugriff am: 01.12.2025]
88. CTIS. 2023-509671-17-00 - Titel: 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 (monarchE). 2025. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509671-17-00. [Zugriff am: 01.12.2025]
89. ClinicalTrials.gov. NCT04565054 - Titel: Adjuvant Therapy With Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC (ADAPTlate). 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04565054. [Zugriff am: 01.12.2025]
90. EU-CTR. 2019-001488-60 - Titel: A randomized, controlled, open-label, phase-III trial on Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high risk, HR+/HER2- early breast cancer. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001488-60. [Zugriff am: 01.12.2025]

91. CTIS. 2023-509242-35-00 - Titel: A randomized, controlled, open-label, phase III-trial on Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) intermediate to high risk, HR+/HER2- early breast cancer (ADAPTlate). 2025. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509242-35-00. [Zugriff am: 01.12.2025]
92. ClinicalTrials.gov. NCT04584853 - Titel: PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib (POETIC-A). 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04584853. [Zugriff am: 01.12.2025]
93. Lilly Deutschland GmbH. 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, Patietengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen - Stand: 25.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5711/2022_04_25_Modul4A_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1394 - Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A22-51; Version: 1.1; Stand: 21.10.2022). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_A22_51_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-811.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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 leuprorelin 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.

101. Ohsumi S, Shimozuma 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.
102. 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.
103. 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.
104. Lipton N, Jesin J, Warner E, Cao X, Kiss A, Desautels D, et al. Willingness of women with early estrogen receptor–positive breast cancer to take adjuvant CDK4/6 inhibitors. Current Oncology. 2020;27(3):127.
105. Montagna E, Pagan E, Bagnardi V, Colleoni M, Cancello G, Munzone E, et al. Evaluation of endocrine therapy and patients preferences in early breast cancer: results of Elena study. Breast Cancer Research and Treatment. 2020;184(3):783-95.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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 Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[28]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[28] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 26, 2025 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.12.2025
Zeitsegment	1946 to November 26, 2025;
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/	376088
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	644449
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	485607
4	1 or 2 or 3	648548
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	1280
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	1280
9	4 and 8	986
10	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1295259
11	9 and 10	170

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2025 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 26, 2025 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.12.2025
Zeitsegment	October 2025; 2005 to November 26, 2025; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Ductal, Breast/	22084

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or malignan* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	55834
3	(breast* or mamma*).mp. and (exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or exp adenocarcinoma/)	24315
4	1 or 2 or 3	55874
5	(abemaciclib or LY2835219 or LY-2835219 or LY 2835219 or Verzenio*).mp.	472
6	(1231929-97-7 or 1231930-82-7).mp.	8
7	5 or 6	472
8	4 and 7	418

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov (CT.gov)

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.12.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Breast cancer OR breast neoplasm OR mamma carcinoma
	Intervention/treatment:	Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio
Treffer	**152**	

EU-ClinicalTrials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.12.2025
Suchstrategie	(breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY2835219 OR LY-2835219 OR 2835219 OR Verzenios OR Verzenio)
Treffer	**31**

Clinical Trials Information System (CTIS)
Suche 1:

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	01.12.2025	
Suchstrategie	Contain all of these terms	breast
	Contain any of these terms	Abemaciclib, Verzenios, Verzenio
Treffer	**31**	

Suche 2:

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	01.12.2025	
Suchstrategie	Contain all of these terms	mamma
	Contain any of these terms	Abemaciclib, Verzenios, Verzenio
Treffer	**0**	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Ganfornina Andrades A, Fenix Caballero S, Salguero Olid A, Alegre Del-Rey E.J, (et al.), 2024, Abemaciclib as adjuvant treatment for high-risk early breast cancer, Farmacia Hospitalaria. 48(2) (pp T75-T78), , 48(2)	A7 anderer Publikationstyp
2.	Johnston SRD, Rugo HS, Tolaney SM, Munoz Fernandez M, Wei R, Martin M, (et al.), 2024, Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: a plain language summary of the monarchE study, Future oncology (London, England). , 20(28):2037-2048	A7 anderer Publikationstyp
3.	Royce M, Osgood C, Mulkey F, Bloomquist E, Pierce W.F, Roy A, Kalavar S, Ghosh S, Philip R, Rizvi F, Mixter B.D, Tang S, Pazdur R, Beaver J.A, Amiri-Kordestani L, (et al.), 2022, FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer, Journal of Clinical Oncology. 40(11) (pp 1155-1162), , 40(11)	A7 anderer Publikationstyp
4.	Zhang Q, Shen K, Song C.-G, Ouyang Q, Liu Z, Liu Q, Feng J, Chiu J.W.Y, Tang J, Jiang Z, Tseng L.-M, Wang X, Yang L, Qian C, Shao Z, (et al.), 2024, Abemaciclib combined with endocrine therapy as adjuvant treatment for hormone-receptor-positive, HER2-, high-risk early breast cancer: 5-year Chinese population analysis of the phase III randomized monarchE study, Therapeutic Advances in Medical Oncology. 16 (no pagination), , (no pagination)	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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	152	149 (Nr. 1 – 149)	2
EU-CTR	31	29 (Nr. 150 – 178)	2
CTIS	31	29 (Nr. 179 – 207)	2
Summe	214	207	6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2). ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01042379	A1 andere Population
2.	NCT01655225	A Phase 1 First-in-Human Dose Study of LY3023414 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01655225	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02057133	A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Therapies for Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02057133	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02102490	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients With Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02102490	A5 anderer Studientyp
5.	NCT02107703	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. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02107703	A1 andere Population
6.	NCT02246621	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. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02246621	A1 andere Population
7.	NCT02308020	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. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02308020	A5 anderer Studientyp
8.	NCT02441946	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. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02441946	A1 andere Population
9.	NCT02675231	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02675231	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT02747004	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02747004	A1 andere Population
11.	NCT02763566	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02763566	A1 andere Population
12.	NCT02779751	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02779751	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02784795	A Phase 1b Study of LY3039478 in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02784795	A5 anderer Studientyp
14.	NCT02791334	A Phase 1a/1b Study of a Novel Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Administered Alone or in Combination With Other Agents in Advanced Refractory Solid Tumors (Phase 1a/1b Anti-PD-L1 Combinations in Tumors-PACT). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02791334	A5 anderer Studientyp
15.	NCT02792725	An Open-Label, Multi-Center Expanded Access Program of Abemaciclib for the Treatment of Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Patients With Disease Progression on Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02792725	A1 andere Population
16.	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02831530	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT03099174	An Open Label, Phase Ib, Dose-escalation Study Evaluating the Safety and Tolerability of Xentuzumab and Abemaciclib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours and in Combination With Endocrine Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hormone Receptor-positive, HER2-, Breast Cancer, Followed by Expansion Cohorts.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03099174	A5 anderer Studientyp
18.	NCT03130439	A Phase 2 Study of Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03130439	A5 anderer Studientyp
19.	NCT03227328	Group Sequential Response Adaptive Randomized Clinical Trial of Concomitant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy Versus Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitor Plus Endocrine Therapy for Advanced Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03227328	A1 andere Population
20.	NCT03280563	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer (MORPHEUS-HR+ Breast Cancer). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03280563	A5 anderer Studientyp
21.	NCT03284957	A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Evaluation of Amcenestrant (SAR439859), Administered Orally as Monotherapy, Then in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03284957	A1 andere Population
22.	NCT03424005	A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03424005	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT03425838	BOOG 2017-03: Endocrine Therapy Plus CDK 4/6 Inhibition in First- or Second-line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer - the SONIA Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425838	A1 andere Population
24.	NCT03616587	A Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With ER-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (SERENA-1). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A1 andere Population
25.	NCT03703466	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability When Receiving Abemaciclib for Patients With Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03703466	A1 andere Population
26.	NCT03763604	Named Patient Use Program to Provide Abemaciclib for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03763604	A1 andere Population
27.	NCT03846583	Phase Ib Trial of Tucatinib in Combination With Abemaciclib and Trastuzumab for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03846583	A5 anderer Studientyp
28.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5 anderer Studientyp
29.	NCT03939897	A Randomized Phase I/II Trial of Fulvestrant and Abemaciclib in Combination With Copanlisib (FAC) Versus Fulvestrant and Abemaciclib Alone (FA) for Endocrine-Resistant, Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (FAC vs FA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03939897	A1 andere Population
30.	NCT03979508	Window Trial of Abemaciclib for Surgically Resectable, Chemotherapy-Resistant, Triple Negative Breast Cancer (a BEAUTY Study*). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03979508	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	NCT03988114	A Single-Arm, Global, Phase 4 Study of Abemaciclib, a CDK 4 & 6 Inhibitor, in Combination With Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) in Participants With Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer With Poor Prognostic Factors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03988114	A5 anderer Studientyp
32.	NCT04030728	A Randomized, Controlled Study of Standardized Patient Coaching Versus Patient Management According to Local Practice for Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Metastatic Breast Cancer Treated With Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04030728	A5 anderer Studientyp
33.	NCT04031885	A Multicenter, Open-Label, Randomized-Controlled Study of Abemaciclib, a CDK4 and 6 Inhibitor, in Combination With Fulvestrant Compared to Chemotherapy in Women With HR Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer With Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04031885	A1 andere Population
34.	NCT04088032	A Pilot Neoadjuvant Clinical Trial of Combination Therapy With Abemaciclib, Durvalumab (MEDI4736), and an Aromatase Inhibitor in Locally Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04088032	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04158362	Open-label, Randomized, Multicenter, Phase III Study, Comparing Standard Chemotherapy to Standard Combination of Endocrine Therapy With Abemaciclib as Initial Metastatic Treatment Among Patients With Visceral Metastasis of ER+ HER2-breast Cancer, High Burden Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04158362	A1 andere Population
36.	NCT04188548	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 Non-Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04188548	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT04227327	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-Receptor-Positive (HR+), Human-Epidermal-Growth-factor-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer Patients. The HERMIONE-7 Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04227327	A5 anderer Studientyp
38.	NCT04256941	INTERACT- Integrated Evaluation of Resistance and Actionability Using Circulating Tumor DNA in HR Positive Metastatic Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04256941	A1 andere Population
39.	NCT04293393	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 High/Intermediate Risk Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04293393	A1 andere Population
40.	NCT04305236	A Phase II Open Label Trial of Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients Who Develop Localized Recurrence While on Adjuvant Endocrine Therapy With Molecular Evidence of Endocrine Resistance. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04305236	A5 anderer Studientyp
41.	NCT04305834	A Phase IIA Trial Assessing the Tolerability of Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy in Patients Age 70 and Older With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior CDK 4/6 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04305834	A5 anderer Studientyp
42.	NCT04316169	Hydroxychloroquine (HCQ) in Combination With Abemaciclib and Endocrine Therapy in HR+/Her 2- Advanced Breast Cancer After a Lead in Dose Escalation Cohort of HCQ and Abemaciclib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04316169	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	NCT04351230	Phase II Trial of Abemaciclib and T-DM1 in Women and Men With HER2-positive Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Progressed on Treatment With a Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04351230	A1 andere Population
44.	NCT04352777	Evaluation of the Effects of Endocrine Therapy and Abemaciclib on Host and Tumor Immune Cell Repertoire/Function in Advanced ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04352777	A5 anderer Studientyp
45.	NCT04432454	An Open-label, Multicenter Study Evaluating the Safety of Lasofoxifene in Combination With Abemaciclib for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women With Locally Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer and Have an ESR1 Mutation (ELAINEII). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432454	A5 anderer Studientyp
46.	NCT04481113	A Phase 1 Study of Abemaciclib and Niraparib as Neoadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive (HR+) HER2 Negative (HER2-) Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04481113	A5 anderer Studientyp
47.	NCT04514159	A Phase 1b Study of ZN-c5 in Combination With Abemaciclib in Patients With Estrogen-Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Negative Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04514159	A5 anderer Studientyp
48.	NCT04523857	A Phase II Pilot Trial of ABemacicliB or Abemaciclib and HydroxYchloroquine to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer Patients ("ABBY"). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04523857	A2 andere Intervention
49.	NCT04585724	Evaluation of Radiosurgery With Concurrent Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the Treatment of Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585724	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	NCT04603183	A Randomized, 2-Arm, Open-Label, Ph-II Study of Abemaciclib Combined With ET w/ or w/o CT With Paclitaxel as 1L in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic HR(+)/HER2(-) BC With Aggressive Disease Criteria. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04603183	A1 andere Population
51.	NCT04614194	Single Cell Immune and Non-immune Correlates of Response to Neoadjuvant Abemaciclib and Letrozole in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04614194	A1 andere Population
52.	NCT04660435	Identification and Monitoring of Resistance to First-line Treatment with CDK 4/6 Inhibitors in Combination with Aromatase Inhibitors in Patients with Metastatic Luminal Breast Cancer Through Non-invasive Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660435	A5 anderer Studientyp
53.	NCT04681768	Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy as First Line Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients With Symp-tomatic Visceral Metastases or High Tumor Burden. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04681768	A5 anderer Studientyp
54.	NCT04707196	A Single-Arm, Phase 4 Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, in Combination With Endocrine Therapy (Anastrozole/Letrozole or Fulvestrant) in Participants With Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer in India. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04707196	A5 anderer Studientyp
55.	NCT04752332	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 Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2-Targeted Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04752332	A1 andere Population
56.	NCT04791384	Multicenter Open Label Phase Ib/II Trial of Abemaciclib and Elacestrant in Patients With Brain Metastasis Due to HR+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04791384	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	NCT04802759	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Breast Cancer (MORPHEUS-BREAST CANCER). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04802759	A5 anderer Studientyp
58.	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer in Russia: A Multicentre Retrospective Observational Real-life Study.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04852081	A5 anderer Studientyp
59.	NCT04862663	A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A1 andere Population
60.	NCT04920708	Randomised Phase II Study of Induction Fulvestrant and CDK4/6 Inhibition With the Addition of Ipatasertib in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04920708	A1 andere Population
61.	NCT04923542	Phase I/II Study of Stereotactic Radiation and Abemaciclib in the Management of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04923542	A5 anderer Studientyp
62.	NCT04925856	Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04925856	A5 anderer Studientyp
63.	NCT04961996	A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Giredestrant Compared With Physician's Choice of Adjuvant Endocrine Monotherapy in Patients With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04961996	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	NCT04964934	A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole)+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC Patients With Detectable ESR1Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment With Aromatase Inhibitor+ CDK4/6 Inhibitor- A ctDNA Guided Early Switch Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04964934	A1 andere Population
65.	NCT04975308	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 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04975308	A1 andere Population
66.	NCT04985058	Real-world Clinical Outcome and Toxicity Data in Patients With Breast Cancer Treated With Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy: the Experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04985058	A5 anderer Studientyp
67.	NCT05065411	P3 Efficacy Evaluation of Enobosarm in Combo With Abemaciclib Compared to Estrogen Blocking Agent for 2nd Line Treatment of ER+HER2- MBC in Patients Who Have Shown Previous Disease Progression on an Estrogen Blocking Agent Plus Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05065411	A1 andere Population
68.	NCT05095207	A Multicenter, Phase IB/II Study of Abemaciclib in Combination With Bicalutamide for Androgen Receptor-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05095207	A5 anderer Studientyp
69.	NCT05141240	A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05141240	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	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. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05153135	A5 anderer Studientyp
71.	NCT05169567	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-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05169567	A1 andere Population
72.	NCT05189717	A Single-arm, Open-label and Multi-center Phase I Study on Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of HRS-8080 Tablets Monotherapy and Combined With Other Anti-cancer Therapy in Patients With Metastatic or Local Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05189717	A5 anderer Studientyp
73.	NCT05267327	A Prospective Post-Marketing Observational Safety Study of Verzenios® (Abemaciclib) Among Breast Cancer Patients in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05267327	A5 anderer Studientyp
74.	NCT05305924	Phase II Trial Of Fulvestrant Plus Abemaciclib In Er-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer Immediately After Failure Of A Cdk4/6 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05305924	A5 anderer Studientyp
75.	NCT05307705	A Study of LOXO-783 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With Advanced Breast Cancer and Other Solid Tumors With a PIK3CA H1047R Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05307705	A5 anderer Studientyp
76.	NCT05345860	Adopting the MRD Strategy to Optimize Post-operation Adjuvant Therapies for Early Stage Breast Cancer, a Prospective Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05345860	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT05362760	Combination of Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Focus on Digital Side Effect Management. The MINERVA Trial - A Phase IV Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362760	A5 anderer Studientyp
78.	NCT05372640	A Phase 1 Study of BET Bromodomain Inhibitor ZEN003694 in Combination With the CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib in Patients With NUT Carcinoma, Breast Cancer and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05372640	A5 anderer Studientyp
79.	NCT05386108	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant in Combination With Abemaciclib in Women and Men With Brain Metastasis From Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05386108	A5 anderer Studientyp
80.	NCT05464173	Phase Ib/II Study of Chidamide in Combination With Abemaciclib and Endocrinotherapy（Doctor's Choice） in Patients Previously Treated With Palbociclib in HR+/HER2-Relapsed/Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05464173	A5 anderer Studientyp
81.	NCT05501704	ETHAN: A Phase II Study Comparing Different Endocrine THerapies for mAle Breast caNcer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05501704	A1 andere Population
82.	NCT05524584	Phase II, Open-Labeled, Single-Armed Combination Treatment With Anastrozole, Fulvestrant and Abemaciclib for Hormone Receptor Positive, HER2(-) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05524584	A5 anderer Studientyp
83.	NCT05548127	TACTIVE-U: An Interventional Safety and Efficacy Phase 1b/2, Open-label Umbrella Study to Investigate Tolerability, pk, and Antitumor Activity of Vepdegestrant (ARV-471/PF-07850327), an Oral Proteolysis Targeting Chimera, in Combination With Other Anticancer Treatments in Participants Aged 18 Years and Over With ER+ Advanced or Metastatic Breast Cancer, Sub-study A (ARV-471 in Combination With Abemaciclib). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05548127	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
84.	NCT05563220	A Phase 1b/2, Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05563220	A5 anderer Studientyp
85.	NCT05608252	A Single Arm Phase 1/2 Trial of Abemaciclib + VS-6766 + Fulvestrant in Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05608252	A5 anderer Studientyp
86.	NCT05696626	An Open Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Combination of Lasofoxifene and Abemaciclib to the Combination of Fulvestrant and Abemaciclib for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women and Men With Locally Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05696626	A1 andere Population
87.	NCT05708235	A Proof of Concept Study to Evaluate Treatments' Efficacy by Monitoring Minimal Residual Disease Using ctDNA in HR-positive/HER2-negative Early Breast Cancer Population. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708235	A5 anderer Studientyp
88.	NCT05735080	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of INX-315 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05735080	A1 andere Population
89.	NCT05759949	A First-in-Human Study of PI3Kα Inhibitor, RLY-5836, in Combination With Targeted and Endocrine Therapies in Participants With Advanced Breast Cancer and as a Single Agent in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05759949	A5 anderer Studientyp
90.	NCT05766410	A Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Immune Modulation Effect of Ribociclib, Palbociclib, and Abemaciclib in Early ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05766410	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
91.	NCT05774886	Pilot Study of an Implantable Microdevice to Evaluate Drug Responses in Situ in Early-stage Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05774886	A5 anderer Studientyp
92.	NCT05789771	Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy or as a Single Agent for the Treatment of Luminal Metastatic breAst caNcer in the Real-life Clinical pracTice in Russia. Prospective, Multicentre, Non-interventional, Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789771	A5 anderer Studientyp
93.	NCT05826964	Levels of Circulating Tumor DNA as a Predictive Marker for Early Switch in Treatment for Patients With Metastatic (Stage IV) Breast Cancer: A Phase 2 Randomized, Open-Label Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05826964	A1 andere Population
94.	NCT05867251	A Phase 1/2, First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumor Activity of AVZO-021 as a Single Agent and in Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05867251	A1 andere Population
95.	NCT05891093	A Prospective, Randomized, Open-label Phase III Clinical Study of the Efficacy and Safety of Fluzoparib Combined With Adjuvant Endocrine Therapy Versus Adjuvant Endocrine Therapy for HR+/HER2- SNF3-subtype Early Breast Cancer (BCTOP-L-A01). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05891093	A2 andere Intervention
96.	NCT05933395	Genetically-informed Therapy for ER+ Breast Cancer in a Post-CDK4/6 Inhibitor Setting: a Phase II Umbrella Study (GERTRUDE). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05933395	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
97.	NCT05952557	CAMBRIA-2: A Phase III, Open-Label, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Camizestrant (AZD9833, a Next Generation, Oral Selective Estrogen Receptor Degrader) vs Standard Endocrine Therapy (Aromatase Inhibitor or Tamoxifen) as Adjuvant Treatment for Patients With ER+/HER2- Early Breast Cancer and an Intermediate-High or High Risk of Recurrence Who Have Completed Definitive Locoregional Treatment and Have No Evidence of Disease. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05952557	A2 andere Intervention
98.	NCT06001762	The TRADE Study: A Phase 2 Trial to Assess the ToleRability of Abemaciclib Dose Escalation in Patients With Early-Stage HR-positive and HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001762	A5 anderer Studientyp
99.	NCT06044623	Implementing Geriatric Assessment for Dose Optimization of CDK 4/6-inhibitors in Older Breast Cancer Patients - a Pragmatic Randomized-controlled Trial (IMPORTANT Trial). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06044623	A1 andere Population
100.	NCT06062498	Randomized Phase II Study of Elacestrant vs Elacestrant Plus a CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib, Abemaciclib, or Ribociclib) in Patients With ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to a CKD4/6 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06062498	A1 andere Population
101.	NCT06065748	A Phase III Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy and Safety of Giredestrant Compared With Fulvestrant, Both Combined With a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer With Resistance to Prior Adjuvant Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06065748	A1 andere Population
102.	NCT06126003	A Multi-center, 2-arm Observational Study Exploring the Role of the Gut and Tumor Microbiome in the Differential Immune Profile of Patients With Early Stage (II-III), Locally Advanced or Advanced ER-positive and HER2-negative Breast Cancer (Arm-1).. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06126003	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT06139107	RADIANT Study: Pre-op Radiation With Abemaciclib Andletrozole in Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06139107	A5 anderer Studientyp
104.	NCT06152471	A Randomized Double-blind Placebo Controlled Phase 3 Trial on the Effect of Salovum™ and SPC-Flakes™ on Abemaciclib-induced Gastrointestinal Toxicity in Early Breast Cancer - the ASF-BC Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06152471	A3 andere Vergleichstherapie
105.	NCT06169371	Abemaciclib Dose Escalation to Maintain Intensity (ADE-MI). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06169371	A5 anderer Studientyp
106.	NCT06171360	A Study of the Association of the Gut and Tumor Microbiome With Disease and Treatment Outcome of CDK4/6 Inhibitors in Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06171360	A5 anderer Studientyp
107.	NCT06179303	A Phase II Trial to Evaluate Functional Imaging in Prediction of Response to Abemaciclib for Advanced Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06179303	A5 anderer Studientyp
108.	NCT06188520	A Phase I/IIa, First-in-human, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD8421 Alone or in Combination in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06188520	A5 anderer Studientyp
109.	NCT06197581	Safety Assessment of Concurrent Radiotherapy and Novel Systemic Therapy for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197581	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT06207734	Discontinuation of CDK4/6 Inhibitors in Patients With Metastatic HR Positive, HER2 Negative Breast Cancer With Durable Disease Control: A Randomized Low-intervention Phase II Trial of the AIO Working Groups Breast Cancer and Quality of Life. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06207734	A1 andere Population
111.	NCT06259929	NEOadjuvant Abemaciclib and GIredestrant TriaL in Patients with ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06259929	A5 anderer Studientyp
112.	NCT06341283	A Retrospective Real-world Study of Efficacy, Safety, and Economic Assessment of Abemaciclib Tablets Based on Hospital Information System(HIS) in Hormone Recepter Positive(HR+) Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341283	A5 anderer Studientyp
113.	NCT06341621	A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase III Study to Explore Chemotherapy Omission in ER+/HER2-endocrine-sensitive Breast Cancer With 1-3 Positive Lymph Nodes Receiving Extended Adjuvant Abemaciclib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341621	A2 andere Intervention
114.	NCT06344780	A Multi-center Study of the Clinical Outcomes of Abemaciclib, Palbociclib or Dalpiciclib Combined with Endocrine Therapy As First-line Treatment in HR Positive, HER2 Negative Unresectable or Metastatic Breast Cancer in Real World Practice. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06344780	A5 anderer Studientyp
115.	NCT06365788	A Multicenter Single Arm Phase II Study With Bicalutamide in Combination With Abemaciclib in 4 Cohorts of Locoregionally Advanced Inoperable or Metastatic Androgen Receptor-positive Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06365788	A5 anderer Studientyp
116.	NCT06367335	Characteristics and Predictors of Chemotherapy-induced Liver Injury in Advanced Breast Cancer Patients Treated With Cyclin-dependent Kinase Inhibitors CDK4/6. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06367335	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	NCT06380751	A Randomised, Open-Label, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) Plus Camizestrant Compared With Physician's Choice CDK4/6 Inhibitor Plus Endocrine Therapy or Plus Camizestrant for the First-Line Treatment of Patients With BRCA1, BRCA2, or PALB2 Mutations and Hormone Receptor Positive, HER2-Negative (IHC 0, 1+, 2+/ ISH Non-amplified) Advanced Breast Cancer (EvoPAR-Breast01). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06380751	A1 andere Population
118.	NCT06409390	A Pilot Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for Hormone Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06409390	A1 andere Population
119.	NCT06486883	A Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan Versus CDK4/6 Inhibitor-based Endocrine Therapy as First-line Therapy of HR-positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype According to Gene Expression Profiling.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06486883	A1 andere Population
120.	NCT06495164	Palbociclib Treatment Patterns and Outcomes in HR+/HER2- MBC: Flatiron Database Analysis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06495164	A5 anderer Studientyp
121.	NCT06561022	Precision Treatment of HR+ HER2- Advanced Breast Cancer Based on SNF Molecular Subtyping. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06561022	A1 andere Population
122.	NCT06570031	ONO-4578-06: Phase I , Open-label, Non-blind, First-line Endocrine Therapy With ONO-4578 and Standard Treatment Letrozole and CDK4/6 Inhibitors (Palbociclib or Abemaciclib) in Patients With Metastatic or Recurrent Postmenopausal Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06570031	A1 andere Population
123.	NCT06585969	A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585969	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	NCT06621459	Retrospective Observational Study of the Safety and Toxicity Management of Abemaciclib in Combination with Adjuvant Hormone Therapy in Patients with RH+ ,HER2-nonoveramplified Breast Cancer, Real-life Data. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06621459	A5 anderer Studientyp
125.	NCT06630325	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART): Adaptive Clinical Treatment (ACT). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06630325	A1 andere Population
126.	NCT06650423	ONCO-ADHER: Adherence to Treatment With a Aromatase Inhibitors With or Without Abemaciclib in Patients With Early-stage, Endocrine-dependent, HER-2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06650423	A5 anderer Studientyp
127.	NCT06678269	A Phase I Study of Concurrent Abemaciclib and Radiation Therapy (RT) for Patients With Metastatic Hormone Receptor Positive (HR+), HER2 Negative (HER2-) Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06678269	A1 andere Population
128.	NCT06760637	AN INTERVENTIONAL, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE 3 STUDY OF PF-07220060 PLUS LETROZOLE COMPARED TO CDK4/6 INHIBITOR PLUS LETROZOLE IN PARTICIPANTS OVER 18 YEARS OF AGE WITH HORMONE RECEPTOR (HR)-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED/METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE NOT RECEIVED ANY PRIOR SYSTEMIC ANTICANCER TREATMENT FOR ADVANCED/METASTATIC DISEASE (FOURLIGHT-3). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06760637	A1 andere Population
129.	NCT06805812	Predictive Impact of Peripheral Blood Lymphocytes on clinicAL outcoMes During First-line CDK4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Patients With Advanced Hormone REceptor-poSitive HER2-negative Breast Cancer: the Retrospective-prospective Multicenter Italian PALMARES-2 Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06805812	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
130.	NCT06810492	A Single-arm Exploratory Study of the Efficacy and Safety of CDK4/6 Inhibitors in Combination with Endocrine Therapy in the Neoadjuvant Treatment of HR+/HER2- Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06810492	A5 anderer Studientyp
131.	NCT06830720	A Non-interventional Study for Kisqali (Ribociclib) in Combination With an Aromatase Inhibitor for Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer at High Risk of Recurrence to Evaluate Real-world Effectiveness, Safety Profile, Patient Compliance and Quality of Life. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06830720	A5 anderer Studientyp
132.	NCT07002177	An Open-label, Multicenter, Phase Ib/II Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple Combination Therapies With FWD1802 in Subjects With ER-positive/HER2-negative Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07002177	A1 andere Population
133.	NCT07005557	Study Evaluating Node-positive, ER+/HER2- In Older (≥65 Years) Breast Cancer Patients for Chemotherapy Exemption: A Randomized, Open-label, Multicenter Phase III Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07005557	A1 andere Population
134.	NCT07008508	Incidence of Venous Thromboembolism and Cardiovascular Events in Breast Cancer Patients Undergoing Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors: The Breast Cancer Associated Vascular Events During Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors Therapy (BRAVE-Cyclin) Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07008508	A5 anderer Studientyp
135.	NCT07021911	Concomitant Radiotherapy and New Drugs in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07021911	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
136.	NCT07100106	A Phase Ib/II Multicenter, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-4198 Alone and in Combination With Giredestrant in Comparison With Abemaciclib and Giredestrant in Participants With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Previously Progressed During or After a CDK4/6 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07100106	A1 andere Population
137.	NCT07114601	A Phase 1a/b Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Dosimetry of LY4257496, a GRPR-Targeted Radioligand Therapy, in Adults With GRPR-Positive Advanced Solid Tumors (OMNIRAY). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07114601	A1 andere Population
138.	NCT07130643	Single-arm Exploratory Study of Efficacy and Safety of CDK4/6 Inhibitors Combined With Endocrine Therapy in HR+/HER2- Neoadjuvant Therapy for Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07130643	A5 anderer Studientyp
139.	NCT07151911	Real wOrld studY in the Adjuvant Setting for High Risk earLy Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07151911	A5 anderer Studientyp
140.	NCT07173556	Evaluation of Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetic Characteristics of QLC1401 Tablets Combined With CDK4/6 Inhibitors or mTOR Inhibitors in Patients With Estrogen Receptor-Positive (ER+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Phase Ib/II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07173556	A1 andere Population
141.	NCT07174336	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY4064809 Combined With a CDK4/6 Inhibitor and Endocrine Therapy in Adults With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer With a PIK3CA Mutation Who Received No Prior Treatment for Advanced Breast Cancer (PIKALO-2). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07174336	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
142.	NCT07180056	Efficacy and Safety of Adjuvant CDK4/6 Inhibitors in Patients With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer: a Real-world Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07180056	A5 anderer Studientyp
143.	NCT07180160	Iparomlimab and Tuvonralimab (QL1706) in Patients With Hormone Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer: a Prospective, Randomised, Controlled, Multicentre Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07180160	A1 andere Population
144.	NCT07190443	Randomized Phase III Trial for Evaluating the Efficacy of Adjuvant Abemaciclib in Patients With Locoregional Recurrence of Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer. JCOG2313, AURA Trial.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07190443	A1 andere Population
145.	NCT07191717	Phase II Minimal Residual Disease Study of Selective Estrogen Receptor Degrader Imlunestrant With Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor Abemaciclib in Patients With ER+ Breast Cancer (MIRI). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07191717	A5 anderer Studientyp
146.	NCT07214532	SIgnatera-Guided Initiation of Adjuvant CDK4/6 Inhibitor in Intermediate Risk HR+ HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07214532	A5 anderer Studientyp
147.	NCT07223476	Treatment Landscape and Real-World Dosing Patterns With CDK4/6 Inhibitors for HR+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer in Portugal. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07223476	A1 andere Population
148.	NCT07225790	Emulation of the MONARCH-3 Trial Using Specialty Oncology Electronic Health Records Databases. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07225790	A5 anderer Studientyp
149.	NCT07243002	Real-world Evaluation of Patient Outcomes and Experiences With Ribociclib Early Adopters: A Hybrid Study With Prospective Patient-reported Outcomes and Retrospective Clinical Chart Review.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07243002	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
150.	2013-005548-27	A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005548-27	A5 anderer Studientyp
151.	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 or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004728-13	A1 andere Population
152.	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001502-18	A1 andere Population
153.	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. 2015. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004010-28	A5 anderer Studientyp
154.	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy with Abemaciclib in Combination with Anastrozole in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005486-75	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
155.	2015-003400-24	monarcHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician?s Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003400-24	A1 andere Population
156.	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. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000288-18	A1 andere Population
157.	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. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94	A5 anderer Studientyp
158.	2017-000690-36	A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000690-36	A1 andere Population
159.	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002038-21	A1 andere Population
160.	2017-002334-23	Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002334-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161.	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001853-28	A1 andere Population
162.	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 with visceral metastasis of ER+ HER2- BREast cancer, high burden disease. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000260-14	A1 andere Population
163.	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 Non-Breast Cancers. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003581-41	A1 andere Population
164.	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 high/intermediate risk breast cancer patients. “CARABELA Study”. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002123-15	A1 andere Population
165.	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 first-line therapy in patients with unresectable locally advanced or metastatic HR-positive/HER2-negative breast cancer with aggressive disease criteria. (ABIGAIL). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001648-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166.	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 Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2-Targeted Therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004035-24	A1 andere Population
167.	2020-004637-20	A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004637-20	A1 andere Population
168.	2021-000129-28	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT GIREDESTRANT COMPARED WITH PHYSICIAN'S CHOICE OF ADJUVANT ENDOCRINE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE EARLY BREAST CANCER.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000129-28	A1 andere Population
169.	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 (Letrozole or Anastrozole) + CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2- MBC Patients with Detectable ESR1 Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment with Aromatase Inhibitor + CDK4/6 Inhibitor. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000546-17	A1 andere Population
170.	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 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000079-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
171.	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-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002301-10	A1 andere Population
172.	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-Receptor-Positive (HR+), Human-Epidermal-Growth-factor-negative (HER2-) advanced breast cancer patients. The HERMIONE-7 trial. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000510-11	A1 andere Population
173.	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. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001334-34	A1 andere Population
174.	2019-003897-24	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003897-24	A2 andere Intervention
175.	2020-005792-12	Pilot 'Window of Opportunity' Neoadjuvant Study of Abemaciclib in Low-Estrogen Receptor (ER) positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negative Early Breast Cancer (BC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005792-12	A1 andere Population
176.	2021-000845-42	Impact of time of alpelisib administration, concomitant fasting and low carbohydrate diet on alpelisib toxicity and efficacy; a pilot randomized controlled phase IIb trial - ITACA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000845-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
177.	2022-001087-10	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant as Monotherapy and in Combination with Abemaciclib in Women and Men with Brain Metastasis from Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer (ELECTRA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001087-10	A2 andere Intervention
178.	2022-002616-24	A proof of concept study to evaluate treatments' efficacy by monitoring Minimal Residual Disease using ctDNA in HR-positive/HER2-negative early breast cancer population.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 01.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002616-24	A2 andere Intervention
Clinical Trials Information System (CTIS)			
179.	2022-502228-34-00	C4891006 - TACTIVE-U: AN INTERVENTIONAL SAFETY AND EFFICACY PHASE 1B/2, OPEN-LABEL UMBRELLA STUDY TO INVESTIGATE TOLERABILITY, PK, AND ANTITUMOR ACTIVITY OF VEPDEGESTRANT (ARV-471/PF-07850327), AN ORAL PROTEOLYSIS TARGETING CHIMERA, IN COMBINATION WITH OTHER ANTICANCER TREATMENTS IN PARTICIPANTS AGED 18 YEARS AND OVER WITH ER+ ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER, SUB-STUDY A (ARV-471 IN COMBINATION WITH ABEMACICLIB). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502228-34-00	A1 andere Population
180.	2022-502272-23-00	A multicenter uncontrolled, open label, prospective non-comparative single arm phase II study with bicalutamide (an antiandrogen) in combination with abemaciclib (an oral CDK 4/6 inhibitor) in 4 cohorts of locoregionally advanced inoperable or metastatic AR positive triple-negative breast cancer (AR+ TNBC).. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502272-23-00	A1 andere Population
181.	2022-502980-39-00	A Phase III, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy and Safety of Giredestrant Compared with Fulvestrant, both Combined with a CDK4/6 Inhibitor, in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer with Resistance to Prior Adjuvant Endocrine Therapy. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502980-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
182.	2023-503629-20-00	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Metastatic Breast Cancer (MORPHEUS-panBC). CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503629-20-00	A1 andere Population
183.	2023-503708-10-00	An Open Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Combination of Lasofoxifene and Abemaciclib to the Combination of Fulvestrant and Abemaciclib for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women and Men with Locally Advanced or Metastatic ER+/HER2− Breast Cancer with an ESR1 Mutation. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503708-10-00	A1 andere Population
184.	2023-503990-39-00	SERENA-6: A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole) + CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2- MBC Patients with Detectable ESR1 Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment with Aromatase Inhibitor + CDK4/6 Inhibitor A ctDNA Guided Early Switch Study. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503990-39-00	A1 andere Population
185.	2023-504141-31-00	Discontinuation of CDK4/6 inhibitors in patients with metastatic HR positive, HER2 negative breast cancer with durable disease control: A randomized low-intervention phase II trial of the AIO working groups breast cancer and quality of life. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504141-31-00	A1 andere Population
186.	2023-504180-16-00	A Randomised, Open-Label, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) Plus Camizestrant compared with Physician's Choice CDK4/6 Inhibitor Plus Endocrine Therapy or Plus Camizestrant for the First-Line Treatment of Patients with BRCA1, BRCA2, or PALB2 Mutations and Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative (IHC 0, 1+, 2+/ ISH non-amplified) Advanced Breast Cancer (EvoPAR-Breast01).. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504180-16-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	2023-504997-39-00	A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00	A1 andere Population
188.	2023-505661-89-00	A proof of concept study to evaluate treatments´efficacy by monitoring Minimal Residual Disease using ctDNA in HR-positive/HER2-negative early breast cancer population. - The MIRADOR study-. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505661-89-00	A4 andere Endpunkte
189.	2023-506620-87-00	IMPlementing geriatric assessment for dose Optimization of CDK 4/6-inhibitors in older bReasT cAncer patieNTs – a pragmatic randomized-controlled trial (IMPORTANT trial). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506620-87-00	A1 andere Population
190.	2023-506771-10-00	I3Y-MC-JPEF: 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-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506771-10-00	A1 andere Population
191.	2023-506781-30-00	I3Y-MC-JPBL: MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. CTIS. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506781-30-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
192.	2023-506786-63-00	J2J-OX-JZLC: 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 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with endocrine Therapy. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506786-63-00	A1 andere Population
193.	2023-506788-32-00	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. CTIS. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506788-32-00	A2 andere Intervention
194.	2023-507172-44-00	A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Giredestrant Compared with Physician's Choice of Adjuvant Endocrine Monotherapy in Patients with Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Early Breast Cancer. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507172-44-00	A2 andere Intervention
195.	2023-507175-22-00	I3Y-MC-JPCG: 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. CTIS. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507175-22-00	A1 andere Population
196.	2023-507305-33-00	A Phase I/IIa, First-in-human, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of AZD8421 Alone or in Combination in Participants with Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors (CYCAD-1). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507305-33-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
197.	2023-509591-42-00	A 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 first-line therapy in patients with unresectable locally advanced or metastatic HR-positive/HER2-negative breast cancer with aggressive disease criteria. (ABIGAIL). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509591-42-00	A1 andere Population
198.	2023-509598-22-01	zAvatar test-guided therapeutic decision vs standard of care, in relapsed ovarian cancer and in metastatic breast cancer - A multicentric randomized clinical study with intervention. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509598-22-01	A1 andere Population
199.	2023-510153-42-00	NEOadjuvant Abemaciclib and GIredestrant triaL in patients with ER-positive, HER2-negative Early breast cancer. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510153-42-00	A2 andere Intervention
200.	2024-511209-49-00	Combination of Abemaciclib and endocrine therapy in hormone receptor positive HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer with focus on digital side effect management The MINERVA Trial – A phase IV Trial. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511209-49-00	A1 andere Population
201.	2024-512360-55-00	A randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan versus CDK4/6 inhibitor-based endocrine therapy as first-line therapy of HR-positive and HER2-low/ultra-low advanced breast cancer patients classified as non-luminal subtype according to gene expression profiling (The PONTIAC Study).. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512360-55-00	A1 andere Population
202.	2024-512925-95-00	C4391024 - An Interventional, Open-Label, Randomized, Multicenter Phase 3 Study of PF-07220060 Plus Letrozole Compared to CDK4/6 Inhibitor Plus Letrozole in Participants Over 18 Years of Age With Hormone Receptor (HR)-Positive, HER2-Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer who Have not Received any Prior Systemic Anticancer Treatment for Advanced/Metastatic Disease (FourLight-3). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512925-95-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
203.	2024-512997-89-00	A Phase 1 /2 study for the safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamics evaluation of amcenestrant (SAR439859), administered orally as monotherapy, then in combination with other anti-cancer therapies in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. CTIS. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512997-89-00	A1 andere Population
204.	2024-513005-31-00	AMBRE : Open-label, randomized, multicenter, phase III study, comparing standard chemotherapy to standard combination of endocrine therapy with Abemaciclib as initial Metastatic treatment among patients with visceral metastasis of ER+ HER2- BREast cancer, high burden disease.. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513005-31-00	A1 andere Population
205.	2024-514395-40-00	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 high/intermediate risk breast cancer patients “CARABELA Study”. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514395-40-00	A2 andere Intervention
206.	2024-516204-42-00	Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in HR+ advanced breast cancer: the SONIA trial. CTIS. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516204-42-00	A1 andere Population
207.	2025-521128-31-00	A Phase Ib/ II Multicenter, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-4198 Alone and in Combination with Giredestrant in Comparison with Abemaciclib and Giredestrant in Participants with Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer who Have Previously Progressed During or After a CDK4/6 Inhibitor. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521128-31-00	A1 andere Population

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 4-112 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 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie monarchE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele** 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. **Statistische Hypothese für den primären Endpunkt:** Der primäre Endpunkt IDFS wird analysiert um die Nullhypothese gegen die Alternativhypothese zu testen: • Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied im IDFS zwischen den beiden Behandlungsarmen. Alternativhypothese: Das IDFS der Patienten im Abemaciclib-Arm ist länger als im endokrinen Standardtherapie-Arm.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie monarchE ist eine randomisierte, offene, zweiarmige, multizentrische Phase-III-Studie Patienten wurden in eine der 2 Kohorten eingeschlossen: Kohorte 1: Patienten, die die Einschlusskriterien aufgrund der Schwere der Beteiligung der axillären Lymphknoten, Tumorgröße und Grades unabhängig von Ki-67-Status erfüllten, und Kohorte 2: Patienten mit mindestens einem positiven Lymphknoten, die die Einschlusskriterien nur aufgrund des Ki-67-Status erfüllten. 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. 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.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-	Das Studienprotokoll (Version 1) vom 10.03.2017 wurde während der Studienlaufzeit fünfmal geändert. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	5 Studienprotokolländerungen wurden JPCF(a) bis JPCF(e) benannt.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für einen Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt sein: 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. • 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. 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. 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
		• 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 *in situ* (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 *in situ* (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. 4. Verfügbarkeit einer Tumorgewebeprobe der Brust (bevorzugt) oder eines Lymphknotens zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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: A. Pathologische Tumorbeteiligung in ≥4 ipsilateralen axillären Lymphknoten. oder 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: • Grad 3-Tumor, definiert als ein kombinierter Score von mindestens 8 Punkten auf der modifizierten Bloom-Richardson Skala (Elston and Ellis 1991) (108), 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
		den Lilly CRP/CRS eingeschlossen werden. • Ki-67-Index von ≥20% (für Kohorte 2) des unbehandelten Brustgewebes bestimmt anhand des Prüfverfahrens im JPCF Zentrallabor. 6. Die Randomisierung der Patienten muss innerhalb von 16 Monaten nach dem Zeitpunkt der maßgeblichen Brustkrebsoperation erfolgen. 7. Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Studienentritts 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. 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). 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). 11. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftsbluttest 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. 12. Der Patient hat einen Performance-Status ≤1 auf der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (109). 13. Adäquate Organfunktion zum Zeitpunkt des Screenings. Dazu mussten folgende Kriterien erfüllt sein: a) Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1,5×10^9/l (1.500/mm^3). b) Anzahl der Blutplättchen ≥100×10^9/l (100.000/mm^3). c) Hämoglobin ≥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) ≤1,5×ULN (upper limit of normal). (bei bekanntem Morbus Meulengracht, war das Gesamtbilirubin ≤2.0×ULN und direktes Bilirubin innerhalb des Normbereichs erlaubt). e) AST und ALT ≤3×ULN 14. Fähigkeit Oralmedikation einzunehmen. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszeitraums sowie des follow-ups teilzunehmen. Ausschlusskriterien: Patienten mit einem der folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen: 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 *in situ* (DCIS), behandelt ausschließlich mit lokoregionaler Therapie mehr als 5 Jahre vor Studienbeginn. Patienten mit Vorgeschichte eines kontralateralen Karzinoms in situ (DCIS), behandelt mit lokoregionaler Therapie jedweden Zeitpunkts, können aufgenommen werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von anderen Nicht-Brustkrebst-Malignomen (mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs oder in-situ Zervixkarzinom), mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei sein (in kompletter Remission ohne Therapie). Für die Patienten mit einer Vorgeschichte anderen Krebsarten als Brustkrebs binnen 5 Jahre vom Randomisierungszeitpunkt, dessen Rezidivwahrscheinlichkeit nach Einschätzung des Prüfarztes als sehr gering bewertet wird (z. B. operativ behandelter papillärer Schilddrüsenkrebs), soll die Studienteilname 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
		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. 6. Der Patient hatte zuvor eine endokrine Therapie zur Brustkrebsprävention (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) oder Raloxifen erhalten. 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)). 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. 9. Begleitende aktive systemische Infektionen (z. B. bakterielle Infektionen zum Zeitpunkt des Studienbeginns, die einer intravenöser Antibiotikabehandlung bedürfen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. povitiver Test auf Hepatitis B Oberflächen-Antigen]). Ein Screening ist keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. 10. Größerer (vom Brustkrebs unabhängiger) chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 14 Tage vor Randomisierung. 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie begann am 12.07.2017 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Der Datenschnitt für die finale IDFS-Analyse IDFS erfolgte am 08.07.2020. Daraufhin erfolgten Interimanalysen OS Interimsanalyse 1 (01.04.2021), OS-Interimsanalyse 2 (01.07.2022), OS-Interimsanalyse 3 (03.07.2023). Die Finale OS-Analyse erfolgt bei 650 Todesfällen, bzw nach 10 Jahren. 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.)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert: **Arm A**: Abemaciclib und adjuvante endokrine Standard-therapie **Arm B**: ausschließlich adjuvante endokrine Standard-therapie Gemäß des Studienprotokolls wird die Studienmedikation definiert als eine Therapie mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abemaciclib und/oder Standard adjuvante endokrine Therapie während der ersten zwei Jahre des Behandlungszeitraums der Studie monarchE. **Dosierung und Anwendung** **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. **Endokrine Therapie (Armen A und B):** • 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 invasive 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, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: 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. Sekundäre Zielkriterien: Vergleich der Behandlungen in Hinblick auf: • 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?	Der Stichprobenumfang der Studie basierte auf der IDFS-Analyse. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kalkuliert mit Cytel East 6 und den folgenden zusätzlichen Annahmen über gepoolte Population in den zwei Kohorten: • 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 Wahrscheinlicheit 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. Unter Berücksichtigung dieser Annahmen werden ca. 4.580 Patienten eingeschlossen Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert innerhalb einer Kohorte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Datenschnitte: • 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).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung: • Vorangegangene Therapie: neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie • Menopausalstatus: prämenopausal vs. postmenopausal • Geografische Region: Nordamerika/Europa vs. Asien vs. andere. 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.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (um Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	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.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS (Interactive Web Response System).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die monarchE-Studie ist eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sofern nicht anders angegeben, basierten alle Wirksamkeitsanalysen auf der ITT-Population. Die Intention-to-Treat (ITT) Population beinhaltet alle randomisierten Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 2. Sicherheitsanalysen basieren auf dem RT-Analyse Set, welches alle randomisierten Patienten in Kohorte 1 und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 2 enthält, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Sicherheitsanalysen werden durchgeführt basierend auf der Behandlung, die der Patient erhalten hat, egal in welchen Behandlungsarm er randomisiert wurde. Alle Tests des Behandlungseffekts werden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Alle Konfidenzintervalle beziehen sich auf ein 95%-Level, falls nicht anders angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In der Studie monarchE waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt IDFS geplant. Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt umfassen die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung • Vorangegangene Therapie (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie) • Menopausensstatus (prämenopausal vs. postmenopausal) • Geografische Region (Nordamerika/Europa vs. Asien vs. andere) sowie die nachfolgend aufgeführten in der monarchE-Studie präspezifizierten Subgruppen: • 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	Zeitraum der Studienaufnahme 12.07.2017 (erste Patienten-Visite) Nachbeobachtung: 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.

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

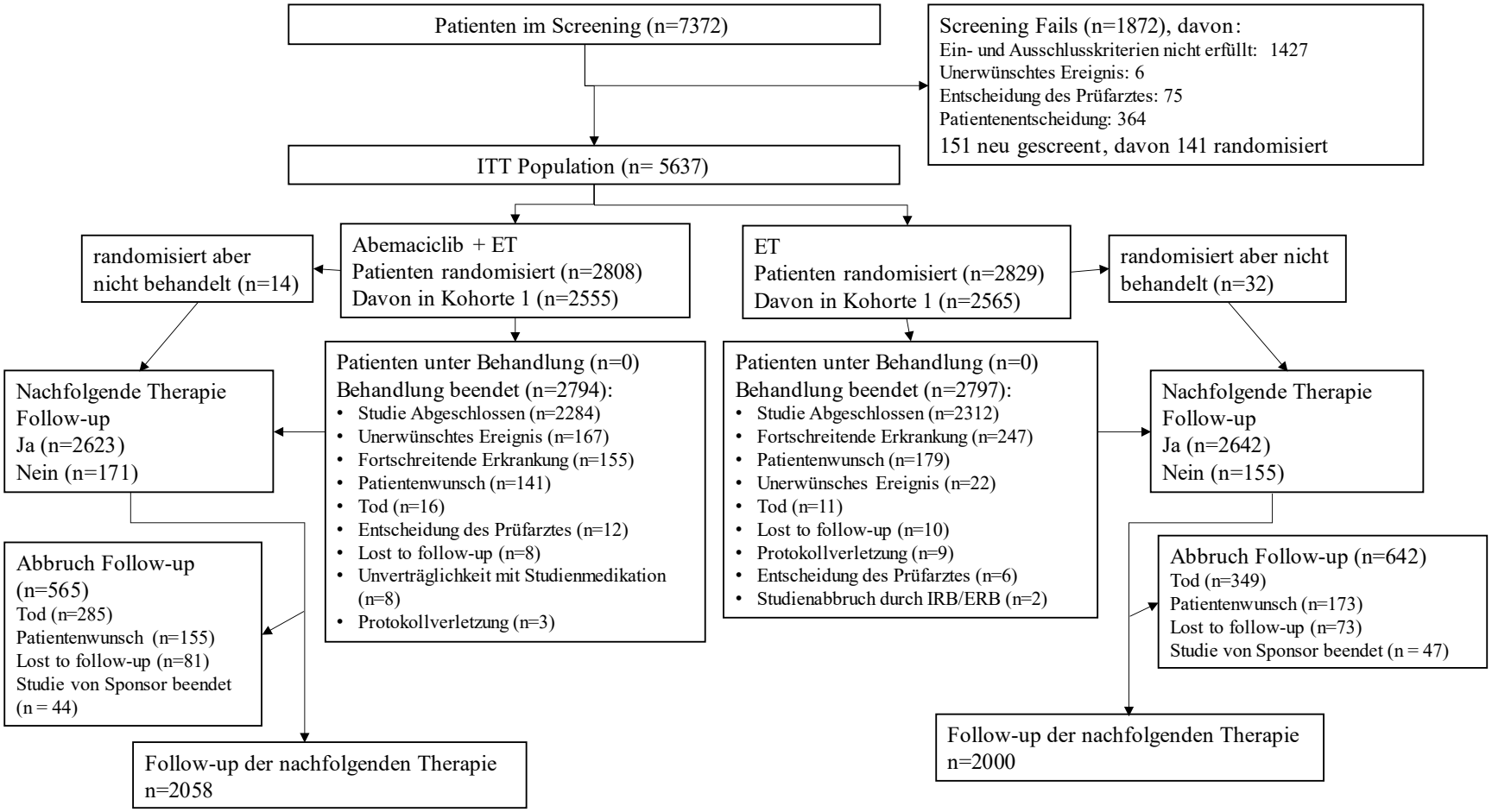


Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie monarchE

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie monarchE

Studie: monarchE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
monarchE_CSR-v6-addendum_04-synopsis-and-body.pdf	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 monarchE. 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 monarchE. 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 monarchE. 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 monarchE. 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 ≥ 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 monarchE. 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 ≥ 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** ☐ **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 FACT-ES wird auf Basis der Safety-Population analysiert. FACT-ES war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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 ≥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** ☒ **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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B wird auf Basis der Safety-Population analysiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B war sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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 ≥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

Aufgrung 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** ☐ **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 Unerwünschte Ereignisse wird auf Basis der Safety-Population analysiert. Unerwünschte Ereignisse war ein sekundärer Endpunkt der Studie monarchE. 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.*
- *Gegebenenfalls 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

zum Beispiel
- *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 (zum Beispiel 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 in der Regel für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel
- *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 in der Regel 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: