

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## 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

Vom 18. Mai 2017

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1    Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet von Palbociclib (Ibrance®) gemäß Fachinforma- tion.....	3
2.1.2    Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3    Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
a1)    Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie.....	7
a2)    Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie .....	14
b1)    Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie .....	14
b2)    Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie .....	14
2.1.4    Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	28
2.2    Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	30
2.3    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	31
2.4    Therapiekosten .....	31
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>41</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>41</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Palbociclib ist der 1. Dezember 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. November 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die

die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Palbociclib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Palbociclib (Ibrance®) gemäß Fachinformation

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a1) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:

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

a2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

b1) bei postmenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

oder

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

oder

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

oder

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

b2) bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Palbociclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2/neu-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht. Im Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Für die initiale endokrine Therapie prä- und perimenopausaler Patientinnen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (Teilpopulation a2), wird Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. Hier kommen die ovarielle Suppression durch LHRH-Analoga oder Ovariectomie in Betracht.

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung wird in den Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

Für die Teilpopulation prä- und perimenopausaler Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ergibt sich eine begrenzte Anzahl zugelassener Therapieoptionen. Hier kommen gemäß Zulassung Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, und GnRH-Analoga, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon weitergeführt wird.

Nach den Leitlinien wird nach initialer endokriner Therapie eine weitere endokrine Therapie einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Die endokrine Therapie sollte nach Maßgabe des Arztes in der jeweiligen Behandlungssituation erfolgen. Dabei sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird für alle Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.

*Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):*

In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, darunter in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, wird die Auffassung vertreten, dass prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovariectomie oder medikamentös durch GnRH-Analoga vorliegt, hierdurch der Zustand einer funktionellen Postmenopause herbeigeführt wird, womit die Unterteilung nach Menopausenstatus infrage gestellt wird.

Grundsätzlich kann der G-BA diese Argumentation nachvollziehen, sieht die Unterteilung aus den folgenden Gründen jedoch weiterhin als gerechtfertigt an: zum einen unterscheiden sich prämenopausalen Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbiologie vor.

In den Leitlinien zur endokrinen Therapie bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs wird eindeutig und einhellig zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen unterschieden, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem wird bei den meisten der in der endokrinen Therapie eingesetzten Arzneimittel in den jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebieten konkret auf den Menopausenstatus der Patientinnen abgestellt und diesbezügliche Einschränkungen vorgenommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wie folgt bewertet:

#### a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Für postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber Letrozol nicht belegt.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initialer Therapie bei postmenopausalen Patientinnen die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 (A5481008) und der supportiven Studie PALOMA-1 (A5481003) vorgelegt.

Die Studie PALOMA-2 (N=666) ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirkstoffkombinationen Palbociclib + Letrozol (N=444) mit Placebo + Letrozol (N=222). In dieser multizentrischen, multinationalen Studie wurden postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem bzw. metastasiertem Brustkrebs ohne vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium eingeschlossen. Der Studienbeginn war im Februar 2013, das voraussichtliche Studienende ist November 2018. Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 26.02.2016 vorgelegt.

Die Studie PALOMA-1 besteht aus einer einarmigen, nicht randomisierten Phase-I-Teilstudie und einer randomisierten Phase-II-Teilstudie, in die eine mit PALOMA-2 vergleichbare Patientenpopulation ohne vorangegangene endokrine Therapie eingeschlossen wurde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Phase-II-Teilstudie (N=165) war multizentrisch, randomisiert, offen und verglich die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol (N=84) mit einer Letrozol-Monotherapie (N=81). Die Studiendauer der PALOMA-1-Studie ist September 2008 bis voraussichtlich Juli 2018. Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 29.11.2013 vorgelegt.

In beiden Studien war ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm nach Abbruch der Studienmedikation nicht erlaubt.

Für die Interpretation der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol ist die Studie PALOMA-2 führend. Die Studie PALOMA-1 weist neben einer geringeren Stichprobengröße eine begrenzte Aussagekraft auf. Aufgrund ihres offenen Studiendesigns und methodischer Limitationen ist PALOMA-1 sowohl auf Studienebene als auch Endpunktebene als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Vor dem Hintergrund, dass die Bewertung der Progression durch die Prüfärzte, die sich deutlich von der verblindeten, unabhängigen Bewertung unterschied, maßgeblich für die Entscheidung für den Verbleib unter der Studienmedikation war, leitet sich ein erhöhtes Verzerrungspotential für alle Endpunkte ab. Aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils potenziell informativer Zensurierungen sind die Ergebnisse der Kategorie unerwünschte Ereignisse als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 lediglich supportiv herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier keine Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, da nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers der Sponsor der Studie gegenüber entsprechenden Interimsanalysen zum Gesamtüberleben verblindet war. Laut Prüfung des IQWiG waren im Studienbericht jedoch durchaus valide Informationen dazu verfügbar, wie viele Patientinnen im jeweiligen Behandlungsarm bis zum Datenschnitt verstorben waren.

Vom IQWiG wurde anhand dieser Informationen das relative Risiko (RR) hinsichtlich des Gesamtüberlebens ermittelt. Bei annähernd gleicher Beobachtungszeit in beiden Behandlungsarmen wurde das relative Risiko für die vorliegende Bewertung als Näherung herangezogen (Relatives Risiko (RR): 1,25 [95%- Konfidenzintervall (KI): 0,89; 1,76]; p-Wert = 0,198).

Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Auch für die ergänzend herangezogene Studie PALOMA-1 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar (PALOMA-1: 37,5 vs. 33,3 Monate; HR: 0,81 [95%-KI: 0,49; 1,35]; p = 0,421).

Das mediane Überleben wurde in der Studie PALOMA-2 aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Palbociclib zur Therapie mit Letrozol.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie PALOMA-2 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache.

Das PFS war in der Palbociclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 10,3 Monate im Median verlängert (24,8 vs. 14,5 Monate im Median; HR: 0,58 [95%-KI: 0,46; 0,72]; p < 0,0001). In der ergänzend herangezogenen Studie PALOMA-1 war das PFS ebenfalls statistisch signifikant verlängert: 20,2 vs. 10,2 Monate im Median; HR: 0,49 [95%-KI: 0,32; 0,75]; p = 0,001.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PALOMA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.



Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Die vorliegenden Daten aus der Studie PALOMA-2 zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demnach war das verlängerte PFS unter Palbociclib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression ausgewertet wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Für die Studie PALOMA-2 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme eine zusätzliche Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Progression vorgelegt, die jedoch nach eigenem Bekunden des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund der geringen Datenmenge nicht aussagekräftig ist. Abgesehen davon handelt es sich um eine isolierte Analyse von Daten ausschließlich nach Progression. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Inwieweit sich das vorliegend unter Palbociclib verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Zu der Fragestellung, ob das PFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie in seiner Stellungnahme vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Palbociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Für die Studie PALOMA-2 ergeben sich hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gravierende Unsicherheiten. Zum einen erfolgte für die entsprechende Auswertung keine Berücksichtigung der Mortalität bzw. des Versterbens. So zeigte sich im Rahmen der methodischen Prüfung des Endpunktes Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie durch das IQWiG, dass im Interventionsarm unter Palbociclib plus Letrozol im Vergleich zum Kontrollarm ein größerer Anteil der Patientinnen ohne eine nachfolgende intravenöse Chemotherapie verstarb. In der Folge ergibt sich unter Einbeziehung des Versterbens kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ereignisraten für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie zwischen den Behandlungsarmen.

Weiterhin wurde der Endpunkt im Rahmen des Nutzendossiers zu Palbociclib post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zudem ist davon auszugehen, dass die Patientinnen nach der Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit Letrozol bzw. mit Letrozol in der Kontrollgruppe leitlinienkonform weitere endokrine Therapien erhalten haben, bevor erstmalig eine Chemotherapie begonnen wurde. Zu diesen Postprogressionstherapien fehlen in Gänze geeignete Informationen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung bestehen somit gravierende Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

In PALOMA-2 wurden Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben, dies geschah mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D. Die Mittelwerte der ermittelten Änderung zwischen Studienbeginn und Behandlungsende unterschieden sich im Vergleich der Studienarme nicht statistisch signifikant voneinander.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Letrozol nicht belegt.

#### Lebensqualität

##### *Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-B<sub>2</sub>)*

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PALOMA-2 mittels des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens FACT-B wurden die entsprechenden Daten bis zum Ende der Behandlungsphase erhoben. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G<sub>3</sub>) sowie einer brustkrebs-spezifischen Subskala (BCS<sub>4</sub>) zusammen.

Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt. Neben Auswertungen zur Gesamtskala (FACT-B) liegen separate Auswertungen zum FACT-G, zu

---

<sup>2</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

<sup>3</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – General

<sup>4</sup> Breast Cancer Subscale

dessen vier Subskalen, zur krankheitsspezifischen Subskala (BCS) sowie zum TOI<sup>5</sup> vor. Es zeigt sich weder für die Gesamtskala des FACT-B noch für die weiteren betrachteten (Sub-) Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem hohen Anteil potenziell informativer Zensierung ergibt, da keine Messungen nach Behandlungsende eingingen und sich aus der medianen Behandlungszeit in beiden Studienarmen (20 vs. 14 Monate) eine unterschiedliche Beobachtungszeit ableitet.

Für Palbociclib in Kombination mit Letrozol in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Für nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen der Studie PALOMA-2 wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Interventionsarm: 98,9 %, Vergleichsarm: 95,5 %). In der ergänzend herangezogenen Studie PALOMA-1 waren im Interventionsarm 100,0 % der Patientinnen von UE betroffen, im Vergleichsarm 84,4 %.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib vor (PALOMA-2: HR: 1,63 [95%-KI: 1,06; 2,49]; p = 0,023).

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt SUE ist ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungszeit zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse zu den SUE der supportiven Studie PALOMA-1 sind daher nicht interpretierbar.

### *Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)*

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 besteht ein signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib plus Letrozol (PALOMA-2: HR: 5,50 [95%-KI: 4,14; 7,31]; p < 0,001). Schwere UE traten im Interventionsarm im Median nach 1,0 Monaten auf (Vergleichsarm: nicht erreicht).

Auch im Rahmen der separaten Auswertung von schweren UE unter Ausschluss von Laborparametern ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Palbociclib (HR: 1,47 [95%-KI: 1,08; 1,99]; p = 0,013). Nach Angaben des IQWiG lagen jedoch keine expliziten Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers vor, welche konkreten Laborwerte bei der Berechnung des entsprechenden Effektschätzers (für schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4), ohne Laborwerte) ausgeschlossen wurden.

Auch die Ergebnisse der ergänzend herangezogenen Studie PALOMA-1 zeigen ebenfalls einen signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib plus Letrozol (PALOMA-1: HR: 5,47 [95%-KI: 3,15; 9,51]; p < 0,001). Unter Palbociclib plus Letrozol traten schwere UE im Median nach 1,4 Monaten ein (im Vergleichsarm: nicht erreicht). Unter Ausschluss

---

<sup>5</sup> Trial Outcome Index

von Laborwerten war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (HR: 1,72 [95%-KI: 0,94; 3,15]; p = 0,078).

#### *Abbruch wegen UE*

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Studie PALOMA-2 zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander, weder hinsichtlich des Abbruchs von Palbociclib oder Placebo noch des Abbruchs jeweils aller Wirkstoffkomponenten. Auch in der supportiven Studie PALOMA-1 zeigten sich hinsichtlich des Abbruchs jeweils aller Wirkstoffkomponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In PALOMA-1 hatte keine Patientin nur eine der beiden Wirkstoffkomponenten abgebrochen.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ist zu berücksichtigen, dass die im Dossier vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen insgesamt und zu den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 oder 4) sowohl die Analysen auf der Ebene der SOC (Systemorganklassen) als auch der PT (*preferred terms*; bevorzugte Begriffe) nur unzureichend dargestellt wurden. Überlebenszeitanalysen spezifischer unerwünschter Ereignisse fehlen gänzlich. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden diese Defizite von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht behoben.

Die Nebenwirkungen haben in den Studien zu hohen Raten von zeitweiliger Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt (s. EPAR zu Ibrance<sup>6</sup>). Die Übertragbarkeit und Bedeutung dieses Studieneffektes auf die Versorgungspraxis ist mit Unsicherheit behaftet, da in den klinischen Studien eine verglichen mit der Versorgungspraxis engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Palbociclib erfolgt. Die EMA führt insbesondere die myelosuppressiven Nebenwirkungen von Palbociclib im Risk Management Plan auf<sup>7</sup>.

Das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib ist in der Ausprägung (insbesondere Myelosuppression, aber auch Alopezie, Fatigue) qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie in den Vergleichsarmen der Studien.

Angesichts der vorgelegten Überlebenszeitanalysen in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ist davon auszugehen, dass die Datenerhebung in dieser Kategorie für einen längeren Zeitraum als nur bis 28 Tage nach Behandlungsende erfolgte. Vor diesem Hintergrund ist nicht auszuschließen, dass eine Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgte, die unter der Behandlung mit Folgetherapien auftraten, welche auch Chemotherapien umfassen konnten.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigten sich keine Vorteile jedoch bedeutsame Nachteile durch eine Zunahme von schwerwiegenden UE und schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) bei der Behandlung mit Palbociclib und Letrozol gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol.

---

<sup>6</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seiten 118 und 123

<sup>7</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie PALOMA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Zusätzlich wurden Ergebnisse der Studie PALOMA-1 zu Mortalität und Nebenwirkungen supportiv herangezogen.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Letrozol auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität (Endpunkt Gesundheitszustand) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Palbociclib plus Letrozol und Letrozol auf.

Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Im Vergleich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Da in die entsprechenden Auswertungen jedoch nur Daten bis zum Behandlungsende eingingen und somit potenzielle Auswirkungen in der Folge der Progression nicht erfasst wurden, wird ihre Aussagekraft als limitiert angesehen.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein bedeutsamer Nachteil für Palbociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol festzustellen, insbesondere hinsichtlich der durch Palbociclib hervorgerufenen ausgeprägten Myelosuppression. Das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie in den Vergleichsarmen der Studien.

Die Nebenwirkungen haben in den Studien sehr häufig zu einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt. Da in klinischen Studien eine verglichen mit der Versorgungspraxis engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Palbociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse eher unterschätzt bzw. ist die Übertragbarkeit und Bedeutung dieses Studieneffektes auf die Versorgungspraxis mit Unsicherheit behaftet.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Palbociclib in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Zusatznutzen gegenüber Letrozol nicht belegt ist. Selbst bei Annahme eines positiven Effekts durch eine Verzögerung der nachfolgend erstmalig eingesetzten (intravenösen) Chemotherapie bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, wären dem die ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressions-

freie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie ist ein Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In den vorgelegten Studien zur Erstlinientherapie (PALOMA-1 und PALOMA-2) wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

und

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Für postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie PALOMA-3 (A5481023) vorgelegt.

In dieser multizentrischen, multinationalen Studie (N=521) wurden prä- und postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorangegangener endokriner Therapie eingeschlossen. Verglichen wurden die Wirkstoffkombinationen Palbociclib + Fulvestrant (N=347) mit Placebo + Fulvestrant (N=174). Prä-/perimenopausale Patientinnen erhielten zusätzlich Goserelin zur Suppression der Ovarialfunktion.

Laut den Einschlusskriterien wurden Patientinnen mit Progress während bzw. innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Therapie oder während der bzw. innerhalb eines Monats nach Ende der Therapie für das fortgeschrittene Stadium untersucht. Dabei mussten postmenopausale Patientinnen als vorangegangene Therapie einen Aromatasehemmer erhalten haben, entweder adjuvant oder als Therapie für das fortgeschrittene Stadium. Prä-/perimenopausale Patientinnen mussten Tamoxifen als adjuvante Therapie oder eine endokrine Therapie als Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben. Zusätzlich zur endokrinen Therapie war eine vorangegangene Therapielinie einer Chemotherapie für das fortgeschrittene Stadium zugelassen.

Die Studie begann im September 2013 und endet geplant im Januar 2018.

Für die Nutzenbewertung wurde der 1. Datenschnitt vom 05.12.2014 vorgelegt, der die Basis für die Analysen im Studienbericht ist. Nur zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) vor. Zusätzlich wurden zum 2. Datenschnitt (16.03.2015) und 4. Datenschnitt (23.10.2015) Analysen für den Endpunkt PFS sowie relative Häufigkeiten der Todesfälle vorgelegt. Für die unerwünschten Ereignisse wurden zum 3. Datenschnitt (31.07.2015) zusätzliche Analysen vorgelegt. Zum aktuellsten Datenschnitt fehlen neben Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens Ergebnisse zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Ein exemplarischer Vergleich der Datenlage zwischen dem 1. und dem 3. Datenschnitt in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse zeigte, dass auch nach dem 1. Datenschnitt patientenrelevante Ereignisse in bedeutsamem Ausmaß aufgetreten sind. Somit ist festzustellen, dass Auswertungen basierend nur auf dem 1. Datenschnitt für die Bewertung der PALOMA-3 möglicherweise unzureichend sind. Um PALOMA-3 adäquat zu bewerten, wären Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vom aktuellsten Datenschnitt nötig. Unbenommen der hieraus resultierenden Unsicherheit werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt betrachtet.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

In der Studie PALOMA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Fulvestrant wurde jedoch vom G-BA entsprechend Zulassung nur eingeschränkt für postmenopausale Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung (in diesem Kontext: Tamoxifen bzw. Toremifen) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In PALOMA-3 wurden postmenopausale Patientinnen nur dann eingeschlossen, wenn sie als vorangegangene Therapie einen Aromatasehemmer entweder adjuvant oder als Erstlinientherapie für den fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten. Eine vorherige Antiöstrogenbehandlung hatte hingegen nur ein Teil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen erhalten.

Die Zulassung von Fulvestrant sieht seinen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogen-therapie vor, diese kann adjuvant oder für das fortgeschrittene Stadium erfolgt sein. In den Leitlinien wird Fulvestrant jedoch neben weiteren Wirkstoffen, z. B. Tamoxifen, als eine Behandlungsoption auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern für postmenopausale Frauen explizit empfohlen. Dieser Stellenwert von Fulvestrant in der Versorgungsrealität in der Therapiesituation nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern wurde auch in den entsprechenden Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren hervorgehoben, nach denen Fulvestrant in der vorliegenden Behandlungssituation eine geeignete, neben anderen endokrinen Therapien regelhaft angewandte Therapieoption darstellt.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie wurde vom G-BA eine „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In PALOMA-3 wurden auch alle prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant (plus Goserelin zur Ovarialsuppression) behandelt. Fulvestrant ist jedoch für postmenopausale Patientinnen zugelassen. Zudem bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. Bezüglich der vorliegenden Behandlungssituation sind keine Informationen verfügbar, in welcher Hinsicht Fulvestrant für alle Patientinnen als die geeignete endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes zu bewerten wäre.

Unter Berücksichtigung von verbleibenden Unsicherheiten zu der Frage, inwieweit Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, einen hinreichend geeigneten Komparator darstellt, sieht es der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie PALOMA-3 in seine Entscheidungsfindung einzubeziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Fulvestrant nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Der G-BA hat unbeschadet der Frage, ob die Studie PALOMA 3 wegen des dort vorgesehenen Einsatzes von Fulvestrant, das für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, aber in relevantem Umfang in der Versorgung eingesetzt wird, formal für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, die Studie PALOMA 3 in seine Entscheidungsfindung einbezogen und sich mit den Studienergebnissen befasst.



Studie PALOMA-3: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant<sup>8</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Fulvestrant			Kontrollgruppe Placebo + Fulvestrant			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben <sup>b</sup>							
	347	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,5)		174	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,2)		1,02 [0,46; 2,25]; 0,970
<b>Morbidität</b>							
Progressionsfreies Überleben							
	347	9,2 [7,5; n. e.] 102 (29,4)		174	3,8 [3,5; 5,5] 93 (53,4)		0,42 [0,32; 0,56] <0,001 AD: + 5,4 Monate <sup>c</sup>
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie							
	347	n. e. [n. e.; n. e.] 53 (15,3)		174	n. e. [7,5; n. e.] 55 (31,6)		0,41 [0,28; 0,60] <0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie							
	347	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (7,5)		174	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (16,1)		0,43 [0,25; 0,74] 0,002
Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol			Kontrollgruppe Placebo + Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>d</sup>	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behand- lung MW [95% KI] <sup>e</sup>	N <sup>d</sup>	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behand- lung MW [95% KI] <sup>e</sup>	MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>
Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS)							
	330	72,9 (17,2)	-1,8 [-3,3; -0,3]	164	70,3 (19,8)	-2,6 [-4,8; -0,4]	0,8 [-1,9; 3,5]; 0,552

(Fortsetzung)

<sup>8</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem IQWiG-Addendum zum Auftrag A 16-74

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Fulvestrant		Kontrollgruppe Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz
<b>Morbidität</b>					
<b>Morbidität - Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verminderung um ≥10 Punkte)					
Fatigue	335 <sup>g</sup>	2,1 [1,9; 2,8] 205 (61,2)	166 <sup>g</sup>	2,8 [1,9; 4,6] 90 (54,2)	1,15 [0,89; 1,47]; 0,208
Übelkeit und Erbrechen	335 <sup>g</sup>	6,7 [4,6; n. e.] 144 (43,0)	166 <sup>g</sup>	4,9 [2,8; n. e.] 72 (43,4)	0,89 [0,67; 1,19]; 0,464
Schmerzen	335 <sup>g</sup>	8,0 [5,6; n. e.] 131 (39,1)	166 <sup>g</sup>	2,8 [2,3; 5,4] 83 (50,0)	0,63 [0,48; 0,84]; 0,002 AD: + 5,2 Monate <sup>c</sup>
Dyspnoe	335 <sup>g</sup>	n. e. [8,5; n. e.] 107 (31,9)	166 <sup>g</sup>	n. e. [4,0; n. e.] 61 (36,7)	0,74 [0,54; 1,01]; 0,060
Schlaflosigkeit	335 <sup>g</sup>	n. e. [6,6; n. e.] 125 (37,3)	166 <sup>g</sup>	n. e. [4,7; n. e.] 56 (33,7)	0,99 [0,72; 1,35]; 0,971
Appetitlosigkeit	335 <sup>g</sup>	8,3 [6,7; n. e.] 118 (35,2)	166 <sup>g</sup>	8,7 [5,7; 8,7] 54 (32,5)	0,97 [0,70; 1,34]; 0,849
Verstopfung	335 <sup>g</sup>	8,0 [4,9; n. e.] 133 (39,7)	166 <sup>g</sup>	12 [4,9; 12] 60 (36,1)	0,97 [0,72; 1,33]; 0,928
Diarrhö	335 <sup>g</sup>	12,3 [7,7; 12,3] 105 (31,3)	166 <sup>g</sup>	10,2 [8,3; 10,2] 47 (28,3)	1,03 [0,73; 1,45]; 0,863
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, Verminderung um ≥10 Punkte)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	335 <sup>g</sup>	6,4 [4,8; 7,2] 151 (45,1)	166 <sup>g</sup>	6,6 [4,6; n. e.] 57 (34,3)	1,10 [0,80; 1,49]; 0,538
Brustsymptome	335 <sup>g</sup>	n. e. [8,4; n. e.] 72 (21,5)	166 <sup>g</sup>	n. e. [7,9; n. e.] 34 (20,5)	0,89 [0,59; 1,34]; 0,577
Armsymptome	335 <sup>g</sup>	6,5 [4,9; 8,2] 148 (44,2)	166 <sup>g</sup>	4,6 [2,8; 6,5] 77 (46,4)	0,79 [0,59; 1,04]; 0,097
Belastung durch Haarausfall <sup>h</sup>	335 <sup>g</sup>	n. e. [6,5; n. e.] 38 (11,3)	166 <sup>g</sup>	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,4)	2,43 [1,17; 5,07]; 0,014

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Fulvestrant		Kontrollgruppe Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>c</sup></b>					
EORTC QLQ-C30, Verminderung um ≥10 Punkte					
Globaler Gesundheitsstatus	335 <sup>g</sup>	6,2 [4,7; n. e.] 145 (43,3)	166 <sup>g</sup>	3,8 [2,8; n. e.] 78 (47,0)	0,81 [0,61; 1,06]; 0,136
Rollenfunktion	335 <sup>g</sup>	6,5 [4,9; n. e.] 145 (43,3)	166 <sup>g</sup>	4,9 [2,8; n. e.] 79 (47,6)	0,80 [0,61; 1,06]; 0,127
Körperliche Funktion	335 <sup>g</sup>	10,2 [10,2; n. e.] 103 (30,7)	166 <sup>g</sup>	n. e. [6,5; n. e.] 48 (28,9)	0,95 [0,67; 1,34]; 0,787
Emotionale Funktion	335 <sup>g</sup>	10,2 [8,0; n. e.] 101 (30,1)	166 <sup>g</sup>	6,5 [3,9; n. e.] 64 (38,6)	0,66 [0,48; 0,91]; 0,011 AD: +3,7 Monate <sup>c</sup>
Kognitive Funktion	335 <sup>g</sup>	6,5 [3,7; 8,2] 151 (45,1)	166 <sup>g</sup>	4,6 [2,8; 6,8] 76 (45,8)	0,89 [0,67; 1,17]; 0,399
Soziale Funktion	335 <sup>g</sup>	10,2 [5,3; n. e.] 135 (40,3)	166 <sup>g</sup>	n.e. [4,5; n. e.] 65 (39,2)	0,90 [0,67; 1,22]; 0,538
EORTC QLQ-BR23, Verminderung um ≥10 Punkte					
Körperbild	335 <sup>g</sup>	8,3 [6,9; 12,6] 117 (34,9)	166 <sup>g</sup>	n. e. [5,7; n. e.] 52 (31,3)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,840
Sexuelle Funktion	335 <sup>g</sup>	10,1 [8,5; n. e.] 91 (27,2)	166 <sup>g</sup>	8,7 [8,7; 10,2] 38 (22,9)	1,12 [0,76; 1,63]; 0,562
Sexueller Genuss <sup>i</sup>	335 <sup>g</sup>	8,5 [6,9; n. e.] 45 (13,4)	166 <sup>g</sup>	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,0)	1,78 [0,99; 3,21]; 0,0496
Zukunftsperspektive	335 <sup>g</sup>	10,5 [8,5; 12,1] 96 (28,7)	166 <sup>g</sup>	8,6 [5,6; 8,6] 52 (31,3)	0,76 [0,54; 1,07]; 0,107
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	345	k. A. 337 (97,7)	172	k. A. 153 (89,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Fulvestrant		Kontrollgruppe Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
	345	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (9,6)	172	n. e. [10,5; n. e.] 24 (14,0)	0,66 [0,39; 1,11]; 0,116
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
	345	1,0 [0,9; 1,9] 242 (70,1)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (18,0)	6,19 [4,25; 9,02]; <0,001
Abbruch wegen UE					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	345	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (3,8)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (4,1)	0,95 [0,38; 2,37]; 0,904
Abbruch von Fulvestrant	345	k. A. [k. A.] 11 (3,2)	172	k. A. [k. A.] 5 (2,9)	k. A. [k. A.]; k. A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol		Kontrollgruppe Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Häufige schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mind. einem Studienarm)				
SOC <sup>j</sup> PT <sup>i</sup>				
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad $\geq 3$	345	242 (70,1)	172	33 (19,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	345	178 (51,6)	172	4 (2,3)
Neutropenie	345	167 (48,4)	172	0 (0)
Leukopenie	345	47 (13,6)	172	0 (0)
Anämie	345	8 (2,3)	172	3 (1,7)
Thrombozytopenie	345	5 (1,4)	172	0 (0)
Untersuchungen	345	84 (24,3)	172	4 (2,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	345	53 (15,4)	172	1 (0,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	345	41 (11,9)	172	1 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	345	5 (1,4)	172	2 (1,2)
Aspartataminotransferase erhöht	345	4 (1,2)	172	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	345	16 (4,6)	172	2 (1,2)
Ermüdung	345	7 (2,0)	172	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	345	10 (2,9)	172	5 (2,9)
Aszites	345	0 (0)	172	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	345	10 (2,9)	172	5 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	345	6 (1,7)	172	3 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	345	6 (1,7)	172	8 (4,7)
Rückenschmerzen	345	3 (0,9)	172	4 (2,3)

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol		Kontrollgruppe Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schmerz im einer Extremität	345	0 (0)	172	3 (1,7)
Knochenschmerzen	345	2 (0,6)	172	2 (1,2)
pathologische Fraktur	345	0 (0)	172	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	345	6 (1,7)	172	6 (3,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	345	0 (0)	172	5 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	345	5 (1,4)	172	4 (2,3)
Gefäßerkrankungen	345	5 (1,4)	172	1 (0,6)
Hypertonie	345	4 (1,2)	172	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	345	3 (0,9)	172	2 (1,2)

a: Wenn nicht anders bezeichnet: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test

b: Zum Datenschnitt 16.03.2015 sind im Palbociclib + Fulvestrant-Arm 36 (10,4 %) und im Fulvestrant Arm 21 (12,1 %) Patientinnen gestorben, RR: 0,86 [0,52; 1,43], p = 0,617. Zum Datenschnitt 23.10.2015 sind im Palbociclib + Fulvestrant Arm 71 (20,5 %) und im Fulvestrant Arm 41 (23,6 %) Patientinnen gestorben, RR: 0,87 [0,62; 1,22], p = 0,448.

c: eigene Berechnung

d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Anzahl Patientinnen, bei denen eine Messung zu Behandlungsende vorlag: Palbociclib + Fulvestrant N = 81 und Fulvestrant N = 74.

e: Änderungen, Effekt, 95 %-KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Faktoren Behandlung, Zeit, dem Interaktionsterm Behandlung\*Zeit und als Kovariate dem Baselinewert

f: Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

g: Anzahl Patientinnen die einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Analysis-Set).

h: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall.

i: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen, die sexuell aktiv waren.

j: MedDRA Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol		Kontrollgruppe Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

In PALOMA-3 zeigte sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Palbociclib plus Fulvestrant verglichen mit Fulvestrant (HR): 1,02 [95%-KI: 0,46; 2,25]; p-Wert = 0,970).

Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Zusatznutzen für die Kombinationstherapie aus Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie PALOMA-3 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache.

Das PFS war in der Palbociclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 5,4 Monate im Median verlängert (9,2 vs. 3,8 Monate; HR: 0,42 [95%-KI: 0,32; 0,56]; p < 0,001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PALOMA-3 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter

Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie PALOMA-3 zeigen in der Gesamtschau keinen Vor- oder Nachteil für Palbociclib bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demnach war das verlängerte PFS unter Palbociclib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression ausgewertet wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Inwieweit sich das vorliegend unter Palbociclib verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Zu der Fragestellung, ob das PFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie in seiner Stellungnahme vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Palbociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Anders als die Patientinnen der Erstlinientherapie in der Studie PALOMA-2 hatten in der Studie PALOMA-3 jedoch rund ein Drittel der Patientinnen bereits eine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen / metastasierten Erkrankung vor Studienbeginn erhalten:



30,8 % der Patientinnen in der Behandlungsgruppe mit Palbociclib plus Fulvestrant bzw. 36,2 % in der Kontrollgruppe mit Fulvestrant.<sup>9</sup>

Somit wird mit diesem Endpunkt zwar die erste nachfolgende (intravenöse) Chemotherapie, jedoch nicht konkret die nachfolgend erstmalig eingesetzte (intravenöse) Chemotherapie adressiert, womit der Übergang von der endokrinen Therapie zu einer erstmaligen zytotoxischen Chemotherapie mit diesem Endpunkt nicht adäquat abgebildet wird. Für eine diesbezüglich adäquate Abbildung wäre grundsätzlich vorauszusetzen, dass die Patientinnen in der fortgeschrittenen / metastasierten Behandlungssituation noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Darüber hinaus sind auch für die Studie PALOMA-3 die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie hinsichtlich ihrer Aussagekraft mit gravierender Unsicherheit behaftet.

Zum einen erfolgte für die entsprechende Auswertung keine Berücksichtigung der Mortalität bzw. des Versterbens.

Zum anderen wurde der Endpunkt auch für PALOMA-3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Palbociclib post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung bestehen somit gravierende Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Mittelwerte der ermittelten Änderung zwischen Studienbeginn und Behandlungsende unterschieden sich im Vergleich der Studienarme nicht statistisch signifikant voneinander.

Ein Zusatznutzen von Palbociclib für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher nicht belegt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie PALOMA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung der Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Für den Endpunkt „Schmerzen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib (HR: 0,63 [95%-KI: 0,48; 0,84]; p=0,002). Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ hingegen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib vor (HR: 2,43 [95%-KI: 1,17; 5,07]; p=0,014). Für alle weiteren

---

<sup>9</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Des Weiteren wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen zu den Symptomskalen von EORTC-QLQ-C30 und –BR23 nachgereicht. Diese werden aufgrund ihres post-hoc definierten Responsekriteriums, für welches keine Aussagen zur Validität verfügbar sind, sowie der Tatsache, dass sie bereits in Kenntnis der Daten erstellt worden sind, nicht herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bezüglich der Veränderung der Symptomatik nicht belegt.

### Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PALOMA-3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 eingesetzt. Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung der Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Es zeigte sich für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib plus Fulvestrant (HR: 0,66 [95%-KI: 0,48; 0,91]; p=0,011). Für den Endpunkt „Sexueller Genuss“ hingegen lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib plus Fulvestrant vor (HR: 1,78 [95%-KI: 0,99; 3,21]; p=0,0496). Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten zusätzlichen Responderanalysen werden auch bezüglich der Funktionsskalen aus den oben genannten Gründen nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In PALOMA-3 trat im Interventionsarm bei 98,9 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,5 % der Patientinnen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen Palbociclib plus Fulvestrant und Fulvestrant vor.

### *Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib plus Fulvestrant (HR: 6,19 [95%-KI: 4,25; 9,02];  $p < 0,001$ ). Schwere UE traten im Interventionsarm im Median nach 1,0 Monaten auf (Vergleichsarm: nicht erreicht).

### *Abbruch wegen UE*

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt sowohl für den Abbruch von Palbociclib oder Placebo als auch den Abbruch von Fulvestrant.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ist zu berücksichtigen, dass die im Dossier vorgelegten Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse unzureichend dargestellt wurden. So lagen nur selektive Analysen für die SOC (Systemorganklassen) vor. Einzelne UE vom CTCAE Grad 3 oder 4 wurden ausgeschlossen. Zu einzelnen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) fehlen Überlebenszeitanalysen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden diese Defizite durch die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Analysen nicht komplett behoben.

Die Nebenwirkungen haben in der Studie zu hohen Raten von zeitweiliger Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt (s. EPAR zu Ibrance<sup>10</sup>). Die Übertragbarkeit und Bedeutung dieses Studieneffektes auf die Versorgungspraxis ist mit Unsicherheit behaftet, da in den klinischen Studien eine verglichen mit der Versorgungspraxis engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Palbociclib erfolgt. Die EMA führt insbesondere die myelosuppressiven Nebenwirkungen von Palbociclib im Risk Management Plan auf<sup>11</sup>.

Das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib ist in der Ausprägung (insbesondere Myelosuppression, aber auch Alopezie, Fatigue) qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie im Vergleichsarm der Studie.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durch eine Zunahme von schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) negative Effekte bei der Behandlung mit Palbociclib plus Fulvestrant gegenüber der Behandlung mit Fulvestrant.

### Gesamtbewertung

Aus der Studie PALOMA-3 liegen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

---

<sup>10</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 116

<sup>11</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Anhand der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität (Endpunkt Gesundheitszustand, Symptomatik) ist ein Zusatznutzen für Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant nicht belegt. Ebenfalls ist in der Gesamtschau der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen für Palbociclib plus Fulvestrant belegt.

Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein bedeutsamer Nachteil für Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen, insbesondere hinsichtlich der durch Palbociclib hervorgerufenen ausgeprägten Myelosuppression. Das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie in den Vergleichsarmen der Studien.

Die Nebenwirkungen haben in der Studie sehr häufig zu einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt. Da in klinischen Studien eine verglichen mit der Versorgungspraxis engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Palbociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse eher unterschätzt bzw. ist die Übertragbarkeit und Bedeutung dieses Studieneffektes auf die Versorgungspraxis mit Unsicherheit behaftet.

In der Gesamtschau gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

#### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

##### a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Palbociclib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für vorliegende Bewertung aus der Studie PALOMA-2 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum

Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie PALOMA-2 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2019 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PALOMA-2 vorgelegt werden.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

und

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Palbociclib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für vorliegende Bewertung aus der Studie PALOMA-3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Zum aktuellsten vorgelegten Datenschnitt fehlen Ergebnisse zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie PALOMA-3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2018 als angemessen erachtet.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PALOMA-3 vorgelegt werden.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA folgt im Beschluss der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen insgesamt um eine Unterschätzung handelt. Es erfolgte daher die Anpassung der Patientenzahlen unter Verzicht auf den Abzug der Sterbefälle für 5 Jahre von der 5-Jahres-Prävalenz und auf die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten. Die Patientenzahlen sind dennoch insbesondere hinsichtlich ihrer Obergrenze mit großer Unsicherheit behaftet, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz (Untergrenze) als auch die Prävalenz (Obergrenze) übertragen wurde. Daraus resultiert eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ibrance® (Wirkstoff: Palbociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003853/WC500217196.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Palbociclib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2017).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die empfohlene Dosis für Palbociclib beträgt 125 mg. Palbociclib wird einmal täglich als Tablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palbociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer <sup>12</sup>	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich  <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich     1 x monatlich	13        12
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palbociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2 x monatlich	1. Monat: 2 x monatlich	13

<sup>12</sup> Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan



	1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich  <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	ab 2. Monat: 1 x monatlich    1 x monatlich	12
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH <sub>13</sub> -Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palbociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich  <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich   1 x monatlich	13       12

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich  <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich	13
		1 x monatlich	12
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Proteinkinase-Inhibitoren			
Everolimus	kontinuierlich	1 x täglich	365

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palbociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich	13

	<u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1 x monatlich	12
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aromatasehemmer			
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gestagene			
Medroxyprogesteronacetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Megestrolacetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH-Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4

Verbrauch:

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung <sup>14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	125 mg	125 mg	21 Tabletten (3x7)	273 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg – 25 mg	1 mg – 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	2 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen

<sup>14</sup> Jeweils größte Packung

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung <sup>14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aromatasehemmer				
Anastrozol	1 mg	1 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	125 mg	125 mg	21 Tabletten (3x7)	273 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg – 25 mg	1 mg – 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	2 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100	365 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			Tabletten	
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	125 mg	125 mg	21 Tabletten (3x7)	273 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg – 25 mg	1 mg – 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	2 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aromatasehemmer				
Anastrozol	1 mg	1 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Exemestan	25 mg	25 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	2 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			zen	<u>jahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Proteinkinase-Inhibitoren				
Everolimus	10 mg	10 mg	90 Tabletten	365 Tabletten

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	125 mg	125 mg	21 Tabletten (3x7)	273 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg – 25 mg	1 mg – 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	2 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aromatasehemmer				
Exemestan	25 mg	25 mg	120 Tabletten	365 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Gestagene				
Medroxyprogesteronacetat	500 mg	300 – 1 000 mg	100 Tabletten	365 - 730 Tabletten
Megestrolacetat	160 mg	160 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Palbociclib	5 425,89 € 125 mg, 21 Tabletten	5 117,52 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 306,60 € <sup>16</sup> ]
Anastrozol	109,29 € <sup>17</sup> 1 mg, 120 Tabletten	99,74 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 7,78 € <sup>16</sup> ]
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 799,22 € <sup>16</sup> ]
Exemestan	150,23 € <sup>17</sup> 25 mg, 120 Tabletten	137,45 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 11,01 € <sup>16</sup> ]
Fulvestrant	849,34 € 250 mg, 2 Fertigspritzen	807,77 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 39,80 € <sup>16</sup> ]
Goserelin	547,46 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen	515,99 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 29,70 € <sup>16</sup> ]
Letrozol	104,17 € <sup>17</sup> 2,5 mg, 120 Tabletten	95,03 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 7,37 € <sup>16</sup> ]
Leuprorelin	932,29 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen	879,51 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 51,01 € <sup>16</sup> ]
Medroxyprogesteron- acetat	339,75 € 500 mg, 100 Tabletten	296,38 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 41,60 € <sup>16</sup> ]
Megestrolacetat	471,89 € 160 mg, 30 Tabletten	444,60 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 25,52 € <sup>16</sup> ]
Tamoxifen	22,13 € <sup>17</sup> 20 mg, 100 Tabletten	19,48 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 0,88 € <sup>16</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

<sup>15</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>16</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>17</sup> Festbetrag Stufe I



### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Januar 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 15. September 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 22. November 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. November 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Palbociclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Februar 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2017 statt.

Mit Schreiben vom 12. April 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. April 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Mai 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. April 2017 02. Mai 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Mai 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken