Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Palbociclib

Vom 18. Mai 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 41
4. Verfahrensablauf 41
5. Beschluss 43
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger 56

B. Bewertungsverfahren 64

1. Bewertungsgrundlagen 64
2. Bewertungsentscheidung 64

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 64

2.2 Nutzenbewertung 64

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 64

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 64

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 64

2.2.4 Therapiekosten 64

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 65

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahren 66
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 71
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 72
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 73
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 75

5.1 Stellungnahme der Pfizer GmbH 75

5.2 Stellungnahme der Medac GmbH 262
5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH 270
5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 279
5.5 Stellungnahme Doris C. Schmitt /Vorstand Stiftung PATH 290
5.6 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH 299
5.7 Stellungnahme Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 306
5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG 330
5.9 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 341
5.10 Stellungnahme Patientin 350
5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) 352
5.12 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 371
5.13 Stellungnahme Astra Zeneca GmbH 396
5.14 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer 413
5.15 Stellungnahme von Dr. Johannes Ettl Technische Universität München 448
5.16 Stellungnahme Patientin 459
5.17 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 460
D. Anlagen 482
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 482
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 516
3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung zur schriftlichen Stellungnahme der Pfizer GmbH GmbH 586

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Aus-

maß 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[1] 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

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- 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 Ovariektomie 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 Ovariektomie 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 Beach-

tung 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-Analogon 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 Ovariektomie oder GnRH-Analogon 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, das prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovarektomie 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 Studiendesign und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen 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.

<u>Lebensqualität</u>

Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-B[2])

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[3]) sowie einer brustkrebsspezifischen Subskala (BCS[4]) 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 des-

[2] Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
[3] Functional Assessment of Cancer Therapy – General
[4] Breast Cancer Subscale

sen vier Subskalen, zur krankheitsspezifischen Subskala (BCS) sowie zum TOI[5] 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

[5] 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 Ereignisse 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[6]). 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[7].

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.

[6] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seiten 118 und 123
[7] 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 Antiöstrogentherapie 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 Versorgungsituation 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[8]

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[a] Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben[b]					
	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
Morbidität					
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[c]
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[d]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW [95% KI][e]	N[d]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW [95% KI][e]	MWD [95 %-KI] p-Wert[e]
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)

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Fulvestrant	**Kontrollgruppe** Placebo + Fulvestrant	Intervention vs. Kontrolle

[8] Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem IQWiG-Addendum zum Auftrag A 16-74

	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[a] Absolute Differenz
Morbidität					
Morbidität - Zeit bis zur Verschlechterung[f]					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verminderung um ≥10 Punkte)					
Fatigue	335[g]	2,1 [1,9; 2,8] 205 (61,2)	166[g]	2,8 [1,9; 4,6] 90 (54,2)	1,15 [0,89; 1,47]; 0,208
Übelkeit und Erbrechen	335[g]	6,7 [4,6; n. e.] 144 (43,0)	166[g]	4,9 [2,8; n. e.] 72 (43,4)	0,89 [0,67; 1,19]; 0,464
Schmerzen	335[g]	8,0 [5,6; n. e.] 131 (39,1)	166[g]	2,8 [2,3; 5,4] 83 (50,0)	0,63 [0,48; 0,84]; 0,002 AD: + 5,2 Monate[c]
Dyspnoe	335[g]	n. e. [8,5; n. e.] 107 (31,9)	166[g]	n. e. [4,0; n. e.] 61 (36,7)	0,74 [0,54; 1,01]; 0,060
Schlaflosigkeit	335[g]	n. e. [6,6; n. e.] 125 (37,3)	166[g]	n. e. [4,7; n. e.] 56 (33,7)	0,99 [0,72; 1,35]; 0,971
Appetitlosigkeit	335[g]	8,3 [6,7; n. e.] 118 (35,2)	166[g]	8,7 [5,7; 8,7] 54 (32,5)	0,97 [0,70; 1,34]; 0,849
Verstopfung	335[g]	8,0 [4,9; n. e.] 133 (39,7)	166[g]	12 [4,9; 12] 60 (36,1)	0,97 [0,72; 1,33]; 0,928
Diarrhö	335[g]	12,3 [7,7; 12,3] 105 (31,3)	166[g]	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[g]	6,4 [4,8; 7,2] 151 (45,1)	166[g]	6,6 [4,6; n. e.] 57 (34,3)	1,10 [0,80; 1,49]; 0,538
Brustsymptome	335[g]	n. e. [8,4; n. e.] 72 (21,5)	166[g]	n. e. [7,9; n. e.] 34 (20,5)	0,89 [0,59; 1,34]; 0,577
Armsymptome	335[g]	6,5 [4,9; 8,2] 148 (44,2)	166[g]	4,6 [2,8; 6,5] 77 (46,4)	0,79 [0,59; 1,04]; 0,097
Belastung durch Haarausfall [h]	335[g]	n. e. [6,5; n. e.] 38 (11,3)	166[g]	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,4)	2,43 [1,17; 5,07]; 0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung [c]					
EORTC QLQ-C30, Verminderung um ≥10 Punkte					
Globaler Gesundheitsstatus	335[g]	6,2 [4,7; n. e.] 145 (43,3)	166[g]	3,8 [2,8; n. e.] 78 (47,0)	0,81 [0,61; 1,06]; 0,136
Rollenfunktion	335[g]	6,5	166[g]	4,9	0,80

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[a] Absolute Differenz
		[4,9; n. e.] 145 (43,3)		[2,8; n. e.] 79 (47,6)	[0,61; 1,06]; 0,127
Körperliche Funktion	335 [g]	10,2 [10,2; n. e.] 103 (30,7)	166 [g]	n. e. [6,5; n. e.] 48 (28,9)	0,95 [0,67; 1,34]; 0,787
Emotionale Funktion	335 [g]	10,2 [8,0; n. e.] 101 (30,1)	166 [g]	6,5 [3,9; n. e.] 64 (38,6)	0,66 [0,48; 0,91]; 0,011 AD: +3,7 Monate[c]
Kognitive Funktion	335 [g]	6,5 [3,7; 8,2] 151 (45,1)	166 [g]	4,6 [2,8; 6,8] 76 (45,8)	0,89 [0,67; 1,17]; 0,399
Soziale Funktion	335 [g]	10,2 [5,3; n. e.] 135 (40,3)	166 [g]	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 [g]	8,3 [6,9; 12,6] 117 (34,9)	166 [g]	n. e. [5,7; n. e.] 52 (31,3)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,840
Sexuelle Funktion	335 [g]	10,1 [8,5; n. e.] 91 (27,2)	166 [g]	8,7 [8,7;10,2] 38 (22,9)	1,12 [0,76; 1,63]; 0,562
Sexueller Genuss [i]	335 [g]	8,5 [6,9; n. e.] 45 (13,4)	166 [g]	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,0)	1,78 [0,99; 3,21]; 0,0496
Zukunfts-perspektive	335 [g]	10,5 [8,5; 12,1] 96 (28,7)	166 [g]	8,6 [5,6; 8,6] 52 (31,3)	0,76 [0,54; 1,07]; 0,107
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	345	k. A. 337 (97,7)	172	k. A. 153 (89,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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					

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[a] Absolute Differenz
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 ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mind. einem Studienarm)				
SOC[j] PT[j]				
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 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 Ernaehrungsstörungen	345	10 (2,9)	172	5 (2,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	345	6 (1,7)	172	3 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 viszeralen 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

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 Arz-

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
neimittelzulassung; 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.[9]

Somit wird mit diesem Endpunkt zwar die erste nachfolgende (intravenöse) Chemotherapie, jedoch nicht konkret die nachfolgend erstmalig eingesetzte (intravenöse) Chemotherapie

[9] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

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 brustkrebsspezifischen 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 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 brustkrebsspezifischen 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 Ereignisse 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[10]). 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[11].

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.

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 Be-

[10] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 116
[11] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

handlungen 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 vorlie-

gen. 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

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 Frauenheil-

kunde 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[12]	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	Erstes Behandlungsjahr: 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich	13

[12] Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

	1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1 x monatlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365

- a2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u>

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 Behandlungs-jahr:</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
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365

LHRH[13]-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	Erstes Behandlungs-jahr: 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich Folgejahr: 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	Erstes Behandlungs-jahr: 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

[13] Luteinizing Hormone Releasing Hormone

	Folgejahr: 500 mg i.m.	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	Erstes Behandlungs-jahr: 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich Folgejahr: 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich 1 x monatlich	13 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			
Medroxyprogeste-ronacetat	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[14]	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	Erstes Behandlungsjahr: 26 Fertigspritzen Folgejahr: 24 Fertigspritzen
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

[14] Jeweils größte Packung

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	Erstes Behandlungsjahr: 26 Fertigspritzen Folgejahr: 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 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

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				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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	Erstes Behandlungsjahr: 26 Fertigspritzen Folgejahr: 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	Erstes Behandlungsjahr: 26 Fertigspritzen Folgejahr: 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

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	Erstes Behandlungsjahr: 26 Fertigspritzen Folgejahr: 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
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 €[15]; 306,60 €[16]]
Anastrozol	109,29 €[17] 1 mg, 120 Tabletten	99,74 € [1,77 €[15]; 7,78 €[16]]
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 €[15]; 799,22 €[16]]
Exemestan	150,23 €[17] 25 mg, 120 Tabletten	137,45 € [1,77 €[15]; 11,01 €[16]]
Fulvestrant	849,34 € 250 mg, 2 Fertigspritzen	807,77 € [1,77 €[15]; 39,80 €[16]]
Goserelin	547,46 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen	515,99 € [1,77 €[15]; 29,70 €[16]]
Letrozol	104,17 €[17] 2,5 mg, 120 Tabletten	95,03 € [1,77 €[15]; 7,37 €[16]]
Leuprorelin	932,29 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen	879,51 € [1,77 €[15]; 51,01 €[16]]
Medroxyprogesteron-acetat	339,75 € 500 mg, 100 Tabletten	296,38 € [1,77 €[15]; 41,60 €[16]]
Megestrolacetat	471,89 € 160 mg, 30 Tabletten	444,60 € [1,77 €[15]; 25,52 €[16]]
Tamoxifen	22,13 €[17] 20 mg, 100 Tabletten	19,48 € [1,77 €[15]; 0,88 €[16]]

Stand Lauer-Taxe: 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 regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte 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.

[15] Rabatt nach § 130 SGB V
[16] Rabatt nach § 130a SGB V
[17] 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 Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, 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 Stellungnahmeverfahrens
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

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Mai 2017 (BAnz AT 06.06.2017 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Palbociclib wie folgt ergänzt:

Palbociclib

Beschluss vom: 18. Mai 2017
In Kraft getreten am: 18. Mai 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09. November 2016):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- 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 nichtsteroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Studie PALOMA-2: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol[1]

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** (Placebo +) Letrozol		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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	444	k.A. 95 (21,4)	222	k.A. 38 (17,1)	RR: 1,25 [0,89; 1,76] 0,198
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben[2]					
	444	24,8 [22,1; n. e.] 194 (43,7)	222	14,5 [12,9; 17,1] 137 (61,7)	HR: 0,58 [0,46; 0,72] <0,001

[1] Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A 16-74)
[2] Daten aus dem IQWiG-Addendum zum Auftrag A16-74

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** (Placebo +) Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebens-zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebens-zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Diffe-renz
					AD: + 10,3 Monate[a]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie[2]					
	444	n. e. [30,8; n. e.] 107 (24,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (32,0)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] 0,017
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie[2]					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (16,0)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (23,0)	HR: 0,66 [0,46; 0,95] 0,024

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol			**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behand-lung MW (SD)	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behand-lung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Morbidität							
Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS)							
	437[b]	71,3 (21,2)	−3,4 (21,2)	218	72,3 (19,8)	-0,6 (17,9)	−0,18 [−2,29; 1,93] 0,869

(Fortsetzung)

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** (Placebo +) Letrozol		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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung					
FACT-B					
FACT-B Total Score[d] (Verminderung um ≥7 Punkte)					
	439[e]	7,6 [5,6; 11,0] 262 (59,7)	218[e]	9,2 [5,6; 12,9] 118 (54,1)	HR: 1,06 [0,85; 1,31] 0,601
FACT-G Total Score (Verminderung um ≥5 Punkte)					
	439[e]	5,5 [3,7; 8,1] 276 (62,9)	218[e]	5,6 [3,7; 9,3] 130 (59,6)	HR: 0,98 [0,80; 1,21] 0,919
Breast Cancer Subscale (Verminderung um ≥2 Punkte)					
	439[e]	5,6 [3,9; 7,5] 279 (63,6)	218[e]	7,5 [5,5; 12,9] 120 (55,0)	HR: 1,18 [0,95; 1,46] 0,121
Trial Outcome Index (Verminderung um ≥5 Punkte)					
	439[e]	7,4 [5,6; 11,0] 265 (60,4)	218[e]	9,2 [3,7; 11,3] 126 (57,8)	HR: 0,98 [0,79; 1,21] 0,917
FACT-G Subskalen (Verminderung um ≥2 Punkte)					
Physisches Wohlbefinden	439[e]	4,1 [3,7; 5,6] 302 (68,8)	218[e]	3,7 [2,0; 5,6] 150 (68,8)	HR: 0,92 [0,76; 1,12] 0,448
Soziales Wohlbefinden	439[e]	5,5 [3,7; 6,2] 284 (6,7)	218[e]	3,7 [1,9; 5,5] 139 (63,8)	HR: 0,86 [0,70; 1,06] 0,173
Emotionales Wohlbefinden	439[e]	8,5 [6,5; 11,2] 260 (59,2)	218[e]	11,1 [5,7; 16,7] 120 (55,0)	HR: 1,03 [0,83; 1,28] 0,741
Funktionales Wohlbefinden	439[e]	5,6 [3,8; 7,6] 284 (64,7)	218[e]	3,7 [2,6; 7,3] 139 (63,8)	HR: 0,91 [0,74; 1,11] 0,365
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	444	k. A. 439 (98,9)	222	k. A. 212 (95,5)	–

(Fortsetzung)

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** (Placebo +) Letrozol		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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 87 (19,6)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (12,6)	HR: 1,63 [1,06; 2,49] 0,023
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
	444	1,0 [1,0; 1,4] 344 (77,5)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	HR: 5,50 [4,14; 7,31] <0,001
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4), ohne Laborwerte					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 156 (35,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	HR: 1,47 [1,08; 1,99] 0,013
Abbruch wegen UE					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	444	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (9,2)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (5,4)	HR: 1,74 [0,92; 3,32] 0,087
Abbruch jeweils aller Wirkstoffkomponenten	444	k. A. 27 (6,1)	222	k. A. 11 (5,0)	RR: 1,23 [0,62; 2,43] 0,617

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (im PT ≥ 1 % in mind. einem Studienarm)				
SOC[f] PT[f]				
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	444	346 (77,9)[g]	222	58 (26,1)[h]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	444	258 (58,1)	222	6 (2,7)
Anämie	444	25 (5,4)	222	4 (1,8)
febrile Neutropenie	444	8 (1,8)	222	0 (0)
Leukopenie	444	66 (14,9)	222	0 (0)

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Neutropenie	444	245 (55,2)	222	2 (0,9)
Thrombozytopenie	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Herzerkrankungen	444	11 (2,5)	222	1 (0,5)
Augenerkrankungen	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	444	27 (6,1)	222	12 (5,4)
Diarrhoe	444	6 (1,4)	222	3 (1,4)
Übelkeit	444	1 (0,2)	222	4 (1,8)
Erbrechen	444	2 (0,5)	222	3 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	444	37 (8,3)	222	6 (2,7)
Asthenie	444	10 (2,3)	222	0 (0)
Ermüdung	444	8 (1,8)	222	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	444	5 (1,1)	222	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	444	29 (6,5)	222	10 (4,5)
Pneumonie	444	5 (1,1)	222	2 (0,9)
Harnwegsinfektion	444	5 (1,1)	222	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	444	8 (1,8)	222	1 (0,5)
Untersuchungen	444	109 (24,5)	222	5 (2,3)
Alaninaminotransferase erhöht	444	10 (2,3)	222	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	444	11 (2,5)	222	2 (0,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	444	67 (15,1)	222	1 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	444	46 (10,4)	222	0 (0)

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	444	15 (3,5)	222	6 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	444	13 (2,9)	222	6 (2,7)
Rückenschmerzen	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Schmerz im einer Extremität	444	1 (0,2)	222	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	444	12 (2,7)	222	9 (41)
Kopfschmerz	444	1 (0,2)	222	4 (1,8)
Synkope	444	5 (1,1)	222	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	444	11 (2,5)	222	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	444	16 (3,6)	222	8 (3,6)
Dyspnoe	444	5 (1,1)	222	3 (1,4)
Lungenembolie	444	6 (1,4)	222	5 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	444	6 (1,4)	222	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	444	16 (3,6)	222	13 (5,9)
Hypertonie	444	15 (3,4)	222	13 (5,9)

a: eigene Berechnung
b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Messung zu Behandlungsende vorlag: Palbociclib+Letrozol N=179 und Letrozol N=131. Die Werte beim Studienanfang basieren auf anderen Patientenzahlen.
c: Effekt, 95%-KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit einem Intercept Term, den Faktoren Behandlung , Zeit, einem Interaktionsterm Behandlung*Zeit und Baseline als Kovariaten.
d: Der FACT-B-Gesamtscore wird als Summe des allgemeinen Fragebogens FACT-G und der brustkrebsspezifischen Subskala BCS berechnet.
e: Patientinnen, die mindestens 80 % der Fragen beantwortet haben.
f: MedDRA-Version: 18,1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
g: Davon waren 276 (62,2 %) Grad 3, 60 (13,5 %) Grad 4 und 10 (2,3 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 344 Patientinnen angegeben)
h: Davon waren 49 (22,1 %) Grad 3, 5 (2,3 %) Grad 4 und 4 (1,8 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 56 Patientinnen angegeben).

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Palbociclib + Letrozol		**Kontrollgruppe** Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; BCS: Breast Cancer Subscale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; i.v.: intavenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Gesamtpopulation laut Anwendungsgebiet:

14 560 bis 70 550 Patientinnen

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

ca. 7 180 - 34 790 Patientinnen

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

ca. 1 190 – 5 760 Patientinnen

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

ca. 5 310 – 25 740 Patientinnen

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

ca. 880 – 4 260 Patientinnen

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[3]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 816,81 € - 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	303,39 €
Letrozol	289,05 €
Tamoxifen	71,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[4]	

[3] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan
[4] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 816,81 € - 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
LHRH-Analogon[5]	1 759,02 € - 2 235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen plus LHRH-Analogon[5]	
Tamoxifen	71,10 €
LHRH-Analogon	1 759,02 € - 2 235,96 €
gesamt	1 830,12 € - 2 307,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[4]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 816,81 € - 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €

[5] Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	71,10 €
Anastrozol	303,39 €
Fulvestrant	10 501,01 €
Letrozol	289,05 €
Exemestan	418,07 €
Everolimus plus Exemestan	
Everolimus	53 738,75 €
Exemestan	418,07 €
gesamt	54 156,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[6]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 816,81 € - 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
LHRH-Analogon[7]	1 759,02 € - 2 235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	
Tamoxifen	71,10 €
Medroxyprogesteronacetat	1081,79 € - 2163,58 €
Megestrolacetat	5 409,30 €
Exemestan	418,07 €
Letrozol	289,05 €

[6] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan
[7] Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Leuprorelin	1 759,02 €
Goserelin	2 235,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Mai 2017 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:**

   a) Die zu der Patientengruppe

   a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie

   getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2019 befristet.

   b) Die jeweils zu den Patientengruppen

   b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie, und

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

   getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 16. Juni 2017
BAnz AT 16.06.2017 B2
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Palbociclib

Vom 18. Mai 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Mai 2017 (BAnz AT 06.06.2017 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Palbociclib wie folgt ergänzt:

Palbociclib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2016):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Tamoxifen

oder

– Anastrozol

oder

– 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,

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Studie PALOMA-2: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol[1]

	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol		Kontrollgruppe (Placebo +) Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	444	k. A. 95 (21,4)	222	k. A. 38 (17,1)	RR: 1,25 [0,89; 1,76] 0,198
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben[2]					
	444	24,8 [22,1; n. e.] 194 (43,7)	222	14,5 [12,9; 17,1] 137 (61,7)	HR: 0,58 [0,46; 0,72] < 0,001 AD: + 10,3 Monate[a]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie[2]					
	444	n. e. [30,8; n. e.] 107 (24,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (32,0)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] 0,017
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie[2]					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (16,0)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (23,0)	HR: 0,66 [0,46; 0,95] 0,024

	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol			Kontrollgruppe Placebo + Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Morbidität							
Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS)							
	437[b]	71,3 (21,2)	–3,4 (21,2)	218	72,3 (19,8)	–0,6 (17,9)	–0,18 [–2,29; 1,93] 0,869

[1] Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A 16-74)
[2] Daten aus dem IQWiG-Addendum zum Auftrag A 16-74

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol N	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Kontrollgruppe (Placebo +) Letrozol N	Kontrollgruppe (Placebo +) Letrozol Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung					
FACT-B					
FACT-B Total Score[d] (Verminderung um ≥ 7 Punkte)					
	439[e]	7,6 [5,6; 11,0] 262 (59,7)	218[e]	9,2 [5,6; 12,9] 118 (54,1)	HR: 1,06 [0,85; 1,31] 0,601
FACT-G Total Score (Verminderung um ≥ 5 Punkte)					
	439[e]	5,5 [3,7; 8,1] 276 (62,9)	218[e]	5,6 [3,7; 9,3] 130 (59,6)	HR: 0,98 [0,80; 1,21] 0,919
Breast Cancer Subscale (Verminderung um ≥ 2 Punkte)					
	439[e]	5,6 [3,9; 7,5] 279 (63,6)	218[e]	7,5 [5,5; 12,9] 120 (55,0)	HR: 1,18 [0,95; 1,46] 0,121
Trial Outcome Index (Verminderung um ≥ 5 Punkte)					
	439[e]	7,4 [5,6; 11,0] 265 (60,4)	218[e]	9,2 [3,7; 11,3] 126 (57,8)	HR: 0,98 [0,79; 1,21] 0,917
FACT-G Subskalen (Verminderung um ≥ 2 Punkte)					
Physisches Wohlbefinden	439[e]	4,1 [3,7; 5,6] 302 (68,8)	218[e]	3,7 [2,0; 5,6] 150 (68,8)	HR: 0,92 [0,76; 1,12] 0,448
Soziales Wohlbefinden	439[e]	5,5 [3,7; 6,2] 284 (6,7)	218[e]	3,7 [1,9; 5,5] 139 (63,8)	HR: 0,86 [0,70; 1,06] 0,173
Emotionales Wohlbefinden	439[e]	8,5 [6,5; 11,2] 260 (59,2)	218[e]	11,1 [5,7; 16,7] 120 (55,0)	HR: 1,03 [0,83; 1,28] 0,741
Funktionales Wohlbefinden	439[e]	5,6 [3,8; 7,6] 284 (64,7)	218[e]	3,7 [2,6; 7,3] 139 (63,8)	HR: 0,91 [0,74; 1,11] 0,365
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	444	k. A. 439 (98,9)	222	k. A. 212 (95,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 87 (19,6)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (12,6)	HR: 1,63 [1,06; 2,49] 0,023
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
	444	1,0 [1,0; 1,4] 344 (77,5)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	HR: 5,50 [4,14; 7,31] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Kontrollgruppe (Placebo +) Letrozol N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4), ohne Laborwerte					
	444	n. e. [n. e.; n. e.] 156 (35,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	HR: 1,47 [1,08; 1,99] 0,013
Abbruch wegen UE					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	444	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (9,2)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (5,4)	HR: 1,74 [0,92; 3,32] 0,087
Abbruch jeweils aller Wirkstoffkomponenten	444	k. A. 27 (6,1)	222	k. A. 11 (5,0)	RR: 1,23 [0,62; 2,43] 0,617

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kontrollgruppe Placebo + Letrozol N	Patienten mit Ereignis n (%)
Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (im PT ≥ 1 % in mind. einem Studienarm)				
SOC[f] PT[f]				
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	444	346 (77,9)[g]	222	58 (26,1)[h]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	444	258 (58,1)	222	6 (2,7)
Anämie	444	25 (5,4)	222	4 (1,8)
febrile Neutropenie	444	8 (1,8)	222	0 (0)
Leukopenie	444	66 (14,9)	222	0 (0)
Neutropenie	444	245 (55,2)	222	2 (0,9)
Thrombozytopenie	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Herzerkrankungen	444	11 (2,5)	222	1 (0,5)
Augenerkrankungen	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	444	27 (6,1)	222	12 (5,4)
Diarrhoe	444	6 (1,4)	222	3 (1,4)
Übelkeit	444	1 (0,2)	222	4 (1,8)
Erbrechen	444	2 (0,5)	222	3 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	444	37 (8,3)	222	6 (2,7)
Asthenie	444	10 (2,3)	222	0 (0)
Ermüdung	444	8 (1,8)	222	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	444	5 (1,1)	222	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	444	29 (6,5)	222	10 (4,5)
Pneumonie	444	5 (1,1)	222	2 (0,9)
Harnwegsinfektion	444	5 (1,1)	222	0 (0)

Endpunkt	Interventionsgruppe Palbociclib + Letrozol		Kontrollgruppe Placebo + Letrozol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	444	8 (1,8)	222	1 (0,5)
Untersuchungen	444	109 (24,5)	222	5 (2,3)
Alaninaminotransferase erhöht	444	10 (2,3)	222	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	444	11 (2,5)	222	2 (0,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	444	67 (15,1)	222	1 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	444	46 (10,4)	222	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	444	15 (3,5)	222	6 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	444	13 (2,9)	222	6 (2,7)
Rückenschmerzen	444	6 (1,4)	222	0 (0)
Schmerz im einer Extremität	444	1 (0,2)	222	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	444	12 (2,7)	222	9 (4,1)
Kopfschmerz	444	1 (0,2)	222	4 (1,8)
Synkope	444	5 (1,1)	222	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	444	11 (2,5)	222	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	444	16 (3,6)	222	8 (3,6)
Dyspnoe	444	5 (1,1)	222	3 (1,4)
Lungenembolie	444	6 (1,4)	222	5 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	444	6 (1,4)	222	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	444	16 (3,6)	222	13 (5,9)
Hypertonie	444	15 (3,4)	222	13 (5,9)

a: eigene Berechnung

b: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Messung zu Behandlungsende vorlag: Palbociclib + Letrozol N = 179 und Letrozol N = 131. Die Werte beim Studienanfang basieren auf anderen Patientenzahlen.

c: Effekt, 95 %-KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit einem Intercept Term, den Faktoren Behandlung, Zeit, einem Interaktionsterm Behandlung*Zeit und Baseline als Kovariaten.

d: Der FACT-B-Gesamtscore wird als Summe des allgemeinen Fragebogens FACT-G und der brustkrebsspezifischen Subskala BCS berechnet.

e: Patientinnen, die mindestens 80 % der Fragen beantwortet haben.

f: MedDRA-Version: 18,1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.

g: Davon waren 276 (62,2 %) Grad 3, 60 (13,5 %) Grad 4 und 10 (2,3 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 344 Patientinnen angegeben).

h: Davon waren 49 (22,1 %) Grad 3, 5 (2,3 %) Grad 4 und 4 (1,8 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 56 Patientinnen angegeben).

Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; BCS: Breast Cancer Subscale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; i.v.: intavenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Gesamtpopulation laut Anwendungsgebiet:

14 560 bis 70 550 Patientinnen

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

ca. 7 180 bis 34 790 Patientinnen

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

ca. 1 190 bis 5 760 Patientinnen

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

ca. 5 310 bis 25 740 Patientinnen

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

ca. 880 bis 4 260 Patientinnen

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[3]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € – 418,07 €
gesamt	66 816,81 € – 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	303,39 €
Letrozol	289,05 €
Tamoxifen	71,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

[3] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[4]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € – 418,07 €
gesamt	66 816,81 € – 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
LHRH-Analogon[5]	1 759,02 € – 2 235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen plus LHRH-Analogon[5]	
Tamoxifen	71,10 €
LHRH-Analogon	1 759,02 € – 2 235,96 €
gesamt	1 830,12 € – 2 307,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[4]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € – 418,07 €
gesamt	66 816,81 € – 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	71,10 €
Anastrozol	303,39 €
Fulvestrant	10 501,01 €
Letrozol	289,05 €
Exemestan	418,07 €
Everolimus plus Exemestan	
Everolimus	53 738,75 €
Exemestan	418,07 €
gesamt	54 156,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

[4] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan
[5] Leuprorelin oder Goserelin

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib plus Aromatasehemmer[6]	
Palbociclib	66 527,76 €
Aromatasehemmer	289,05 € – 418,07 €
gesamt	66 816,81 € – 66 945,83 €
Palbociclib plus Fulvestrant	
Palbociclib	66 527,76 €
Fulvestrant	10 501,01 €
gesamt	77 028,77 €
LHRH-Analogon[7]	1 759,02 € – 2 235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	
Tamoxifen	71,10 €
Medroxyprogesteronacetat	1 081,79 € – 2 163,58 €
Megestrolacetat	5 409,30 €
Exemestan	418,07 €
Letrozol	289,05 €
Leuprorelin	1 759,02 €
Goserelin	2 235,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Mai 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

a) Die zu der Patientengruppe

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2019 befristet.

b) Die jeweils zu den Patientengruppen

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie, und

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

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[6] Anastrozol, Letrozol oder Exemestan
[7] Leuprorelin oder Goserelin

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. November 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Palbociclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahren

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Palbociclib
- **Handelsname:** Ibrance®
- **Therapeutisches Gebiet:** Brustkrebs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:**22.03.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264)

- Modul 1 (259,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1740/2016-11-22_Palbociclib_Modul1.pdf)
- Modul 2 (344,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1741/2016-11-22_Palbociclib_Modul2.pdf)
- Modul 3A (826,9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22_Palbociclib_Modul3A.pdf)
- Modul 3B (1,0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1743/2016-11-22_Palbociclib_Modul3B.pdf)
- Modul 4A (10,1 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf)

- Modul 4B (20,1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1745/2016-11-22_Palbociclib_Modul4B.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,4 MB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1747/2017-03-01_Infomationen-zVT_Palbociclib-D-264.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Palbociclib (Ibrance®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

A)

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

- 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.

Stand der Information: November 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2017 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (999,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2017
- Mündliche Anhörung: 11.04.2017
  Bitte melden Sie sich bis zum 03.04.2017 per E-Mail (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Palbociclib%20-%202016-12-01-D-264) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Palbociclib - 2016-12-01-D-264*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.04.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2017 um 11.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Palbociclib

Stand: 10. April 2017

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.03.2017
Medac GmbH	15.03.2017
Eisai GmbH	16.03.2017
Stiftung Patients' Tumor Bank of Hope (PATH)	19.03.2017
MSD SHARP & DOHME GmbH	20.03.2017
Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	21.03.2017
Roche Pharma AG	21.03.2017
Lilly Deutschland GmbH	21.03.2017
Patientin	21.03.2017
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	21.03.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.03.2017
AstraZeneca GmbH	22.03.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.03.2017
Dr. med. Johannes Ettl Technische Universität München	22.03.2017
Novartis Pharma GmbH	22.03.2017
Patientin	23.03.2017 verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Friedhelm Leverkus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sarah Kühnast	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Hagen Krüger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Rainer Niedtner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac GmbH						
Dr. Christoph Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Carolin Isabel Evers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Georg Wager	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Patrik Höller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Sabine Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Susanne Hell	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Stephan Grävinghoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Uwe Wagner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.(DGS)						
Prof. Sara Brucker	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO						
Prof. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Diana Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Thomas Heisser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Chantal Merens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Dr. Jürgen Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. W.-D. Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	nein
Dr. med. Johannes Ettl Technische Universität München						
Dr. Johannes Ettl	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Fortsetzung

Novartis Pharma GmbH	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. Gernot Guderian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janina Barth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer GmbH

Datum	22.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance®
Stellungnahme von	*Pfizer Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Präambel Am 1. März 2017 hat der G-BA auf seiner Internetseite die Bewertung des IQWiG zu dem von der Pfizer Pharma GmbH (pU) eingereichten Dossier für Palbociclib in der Indikation Hormonrezeptor HR-positiver, HER2-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs veröffentlicht. Pfizer nimmt nachstehend zu dieser Dossierbewertung Stellung. Schlüsselpositionen dieser Stellungnahme sind: Die hochwertige, prospektive, randomisierte Studie PALOMA-3 bei endokrin resistenten Brustkrebspatientinnen [1-4] bliebt vom IQWIG vollständig unberücksichtigt. Damit floss der aus dieser Studie abzuleitende Patientenzusatznutzen nicht in die Gesamtbewertung von Palbociclib+Fulvestrant ein. Der durch das IQWIG postulierte Schaden durch Palbociclib+Letrozol ist methodenbedingt, aber klinisch nicht adäquat. Es gibt unter Palbociclib keine erhöhten Todesfälle, keine erhöhten Abbruchraten und keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. sogar in bestimmten Punkten einen Vorteil in der Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die endokrine Therapie hat das Ziel, die Östrogenrezeptoraktivität entscheidend zu mindern und damit diesen Signalweg für die Proliferation der Tumorzellen auszuschalten. Sowohl internationale als auch nationale Leitlinien bzw. Expertenempfehlungen zeigen dazu mehrere adäquate Optionen auf. Die PALOMA-Studien entsprechen diesen Therapieoptionen. Die Festlegung einer separaten zVT für bei Indikationsstellung zur einer endokrinen Therapie prä-/perimenopausale Brustkrebspatientinnen im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist nicht adäquat. Für die Palbociclib-Anwendung bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen ist eine Kombination der endokrinen Therapie mit einem LHRH-Agonisten laut Fachinformation verpflichtend. Die Brustkrebspatientinnen sind unter Gabe eines LHRH-Agonisten funktionell postmenopausal und die zVT für postmenopausale Frauen kommt zur Anwendung. Die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung“ wurde gemäß des Wortlauts der G-BA Festsetzung adäquat umgesetzt Diese Argumente erläutern wir in dieser Stellungnahme ausführlich. Vorbemerkung: Die Begriffe Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonist und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Analogon werden in der gesamten Stellungnahme synonym verwendet. Palbociclib als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den oral applizierten, selektiven CDK4/6-Inhibitoren (Cyclin-abhängige Kinasen), erhielt am 09.11.2016 von der Europäischen Kommission die Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet: „IBRANCE® ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor - in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1) Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.“ [5] Für beide Teilanwendungsgebiete liegen Ergebnisse aus randomisierten, multinationalen Phase-II- und -III-Studien vor, die eine Überlegenheit der Kombinationen von Palbociclib+Letrozol bzw. Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zur Letrozol-bzw. Fulvestrant-Monotherapie in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten eindrucksvoll belegen. Palbociclib erzielt in Kombination mit Letrozol in der Erstlinienbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über 24 Monaten eine mit bisher verfügbaren endokrinen oder Chemotherapien bisher in der Therapielandschaft nicht erreichte mediane Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Dies stellt einen klinisch relevanten, erheblichen therapeutischen Fortschritt dar. Das aktuelle durchschnittliche Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland beträgt zwei bis drei Jahre [6]. Es werden dringend neue wirksame und verträgliche Therapieoptionen für diese nicht heilbare Erkrankung benötigt, um die endokrine Sequenztherapie so weit wie möglich zu verlängern und die nebenwirkungsreichere Chemotherapie so spät wie möglich einzusetzen. Von der US-Gesundheitsbehörde FDA wurde Palbociclib als therapeutischer Durchbruch eingestuft [7]. Palbociclib ist seit über zwei Jahren in den USA verfügbar und hat sich dort als therapeutischer Standard einer endokrin-basierten Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor etabliert. Die Kombination von Palbociclib mit einer endokrinen Therapie wird in den USA in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs inzwischen häufiger als jede endokrine Monotherapie und Chemotherapie eingesetzt. Die therapeutische Anwendung bei über 50.000 Patientinnen weltweit nach Erstzulassung Februar 2015 bestätigen das in einem breiten pivotalen Studienprogramm (PALOMA-1/2/3) etablierte und von Zulassungsbehörden in über 60 Ländern bestätigte vorteilhafte Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib. Weltweit bestätigen relevante internationale und nationale Leitlinien mit hohem Evidenzlevel den herausragenden Stellenwert einer endokrinen Kombinationstherapie mit Palbociclib als eine der wirksamsten Therapieoptionen für die Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem,	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [8-14]. Palbociclib schließt dabei eine Versorgungslücke insbesondere vor dem Hintergrund, dass seit fast zehn Jahren keine neuen Therapien mehr für die Erstlinienbehandlung des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zugelassen wurden. Die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) hat in ihrer im März 2017 aktualisierten Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs“ den Empfehlungsgrad einer endokrinen Kombinationstherapie mit Palbociclib mehrfach auf den bestmöglichen Wert heraufgestuft. Pfizer möchte im Rahmen dieser Stellungnahme verdeutlichen, warum für Palbociclib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und demnach ein Zusatznutzen vorliegt. Zusätzlich zu der aus dem Dossier bekannten Argumentation legt Pfizer hier neue und aktuelle Versorgungsdaten aus Deutschland sowie weitere Zusatzanalysen bzw. Sensitivitätsanalysen zu den Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 dar, welche den therapeutischen Stellenwert von Palbociclib eindrücklich bekräftigen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Zusammenfassung Im folgenden Abschnitt möchte der pU die Kernaussagen und Argumente, welche im Rahmen dieser Stellungnahme präsentiert werden, zusammenfassen und den klinisch relevanten und für die Patientin erheblichen therapeutischen Fortschritt und hohen Innovationscharakter von Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs bekräftigen. Das Hormonrezeptor-positive, HER2-negative lokal fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare Erkrankung. Der medizinische Fortschritt beschränkte sich seit Jahren in der Erweiterung der endokrinen Therapieoptionen bevor eine nachfolgende Chemotherapie für viele Patientinnen das sich nähernde Ende der therapeutischen Möglichkeiten signalisiert. Mit Palbociclib als erstem CDK 4/6-Inhibitor steht seit November 2016 eine neue Therapieoption zur Verfügung, die in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant den Krankheitsfortschritt deutlich verzögert. Bei endokrin zuvor unbehandelten metastasierten Patientinnen gelang eine Verzögerung des Krankheitsfortschrittes median um über 2 Jahre und damit über 10 Monate länger als beim bisherigen Standard Letrozol. Diese sehr deutliche Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist von hoher Relevanz für die Patientinnen. Die Kombination Palbociclib+Fulvestrant hat die progressionsfreie Zeit für die Patientinnen ebenfalls deutlich verlängert in Verbindung mit einem überaus günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis. Dies bedeutet sowohl für die Patientinnen, wie auch für die Therapeuten Sicherheit beim Einsatz dieser Therapieoption. Dieses verlängerte mediane progressionsfreie Überleben mündet auch	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in einer längeren Zeit bis zur für die Patientin belastenden nachfolgenden Chemotherapie. Nicht zuletzt ist es von hoher Bedeutung, dass die Lebensqualität unter Hinzunahme von Palbociclib zur endokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Monotherapie vergleichbar ist und sich in einigen Messparametern sogar als vorteilhaft gezeigt hat. Die Nebenwirkungen dieser neuen Therapieoption werden primär von für die Patientin nicht spürbaren Ereignissen wie Neutropenie, Thrombozytopenie oder Leukopenie geprägt. Andere Nebenwirkungen sind im Zusammenhang dieser schwerwiegenden Erkrankung in der klinischen Alltagspraxis ebenfalls gut bekannt. Der europäischen Zulassungsbehörde reichte es in Kenntnis der Datenlage, allein ein gut handhabbares Dosierungsmanagement vorzugeben, um diesen Nebenwirkungen zu begegnen. Im Vergleich zu der als allgemein sehr gut verträglichen, endokrinen Monotherapie wurden zwar Nebenwirkungen häufiger und auch zum Teil ausgeprägter beobachtet, dennoch waren die von den Patientinnen direkt benannten Parameter zur Lebensqualität analog oder teilweise sogar besser gegenüber denen der endokrinen Vergleichstherapie. Dies spricht für die sehr gute Verträglichkeit von Palbocicilib für die Patientin. Palbociclib gilt als eine therapeutische Innovation und wurde von nationalen und internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften in ihren aktuellen Leitlinien/Empfehlungen als stark empfohlener Therapiestandard dargestellt. Eingangs wird in der hier vorliegenden Stellungnahme zunächst auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen, welche nach Menopausenstatus, prä- und perimenopausale Patientinnen einerseits und postmenopausale Patientinnen andererseits, unterteilt. Aus Sicht des pU erscheint die getätigte Unterteilung nicht sachgerecht. Da bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren das Tumorwachstum maß-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geblich durch Hormone wie das Östrogen beeinflusst wird, werden die vor Therapiebeginn prä- oder prämenopausalen Patientinnen stets mittels Operation oder Medikamenten (GnRH-Analoga) in den Zustand der Postmenopause überführt, so dass keine Östrogene mehr in den Eierstöcken gebildet werden. Dies entspricht der klinischen Praxis und den aktuellen Leitlinienempfehlungen, zumal die Gabe von GnRH-Analoga bei prä- und perimenopausalen Patientinnen gemäß der Fachinformation von Palbociclib auch vorgeschrieben ist. <u>Zusatznutzen von Palbociclib+Letrozol als initiale endokrine Therapie</u> Die Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt sämtliche im Dossier dargestellten positiven Aspekte nicht, wie die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht sondern konzentriert sich ausschließlich auf Nachteile hinsichtlich Unerwünschter Ereignisse. Diese Ansicht kann der pU nicht teilen und bekräftigt daher im Rahmen dieser Stellungnahme weiter die Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“ sowie die Aussagekraft der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und daraus resultierender Schlussfolgerungen, insbesondere auch in der gemeinsamen Betrachtung mit den aufgetretenen Unerwünschten Ereignissen. Weiterhin werden zusätzliche Analysen zu Unerwünschten Ereignissen präsentiert, welche im Einklang mit der Einschätzung der Zulassungsbehörden das Gesamtbild bestätigen, dass das Sicherheitsprofil von Palbociclib+Letrozol in der klinischen Praxis, wie eingangs beschrieben, sehr gut handhabbar und überdies auch ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil ist. <u>Zusammengefasst sieht der pU einen Zusatznutzen von Palbociclib+Letrozol als initiale endokrine Therapie. Vor dem Hintergrund der</u>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwere der Erkrankung metastasierter Brustkrebs sind die auftretenden Unerwünschten Ereignisse aus Sicht des pU gut handhabbar, so dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist. Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie Die für diese Fragestellung relevanten Daten der Zulassungsstudie PALOMA-3 wurden aus Sicht des IQWiG aufgrund des nichtzulassungskonformen Einsatzes der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass die hochwertige, prospektive, randomisierte Paloma-3 Studie bei endokrin resistenten Brustkrebspatientinnen vom IQWIG vollständig unberücksichtigt blieb und der aus dieser Studie abzuleitende Patientenzusatznutzen nicht in die Gesamtbewertung von Palbociclib einfloss. Der pU präsentiert daher auch für diese Fragestellung zusätzliche Analysen um den Zusatznutzen noch einmal deutlich zu charakterisieren. Es erfolgt eine vollständige und transparente Darstellung weiterer Analysen zu Unerwünschten Ereignissen, zur patiententenberichteten Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen trotz der aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie nachweislich sogar besser war als im Vergleichsarm. In der Stellungnahme wird dies durch weitere Analysen noch deutlicher herausgearbeitet. Zusätzlich werden Analysen zu den verschiedensten Teilpopulationen der Studie PALOMA-3 präsentiert, die das Gesamtbild verstärken, dass durchgängig konsistente und positive Effekte zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant als Monotherapie vorliegen.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets von Fulvestrant, in welchem eine vorangegangene Antiöstrogen-Behandlung vorausgesetzt wird, wird in der Stellungnahme erörtert, dass die Interpretation des IQWiG aus den verschiedensten Gründen nicht sachgerecht ist. Zum einen entspricht es nicht dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis, zum anderen fehlt eine pharmakologische Rationale. Alle eingesetzten endokrinen Therapien haben das gleiche Ziel in ihrem Wirkprinzip, nämlich die Östrogenrezeptoraktivität entscheidend zu mindern. Dies wird durch die aktuell bestverfügbarsten Versorgungsdaten aus der Behandlungsrealität bestätigt, wonach aufgrund der komplexen Behandlungssequenzen die vorangegangen Therapien jeweils patientinnenindividuell und nicht einheitlich bestimmt werden. <u>Zusammengefasst gibt es aus Sicht des pU daher keine validen Gründe die Studie PALOMA-3 nicht für die Nutzenbewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Fulvestrant als Monotherapie heranzuziehen.</u> <u>STE-Analyse</u> Der pU hat in seinem Dossier eine umfassende STE-Analyse (Surrogate-Threshold-Analyse) präsentiert, mit welcher aus dem Effektschätzer vom PFS Aussagen über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben abgeleitet werden können. Bisher liegen aus den Studien zu Palbociclib keine reifen Daten zum Gesamtüberleben vor. Die Ergebnisse der dargestellten STE-Analyse waren positiv. Deren Aussagekraft	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konnte aus Sicht des pU durch zahlreiche Sensitivitätsanalysen bekräftigt werden. Auch wenn die verwendete Methodik grundsätzlich seitens des IQWiG akzeptiert wird, wurden die dargestellten Ergebnisse aufgrund methodischer Kritikpunkte nicht akzeptiert. Dies kann der pU nicht nachvollziehen. Er geht daher im Rahmen der Stellungnahme auf die einzelnen Kritikpunkte ein und präsentiert zudem weitere Analysen, welche die Schlussfolgerung hinsichtlich der Ableitung eines erwarteten relevanten Effekts im Gesamtüberleben bestätigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13, Z. 17-20 S. 14, Tab.5	**1.Anwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie** **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 5 dargestellt sind.“*	

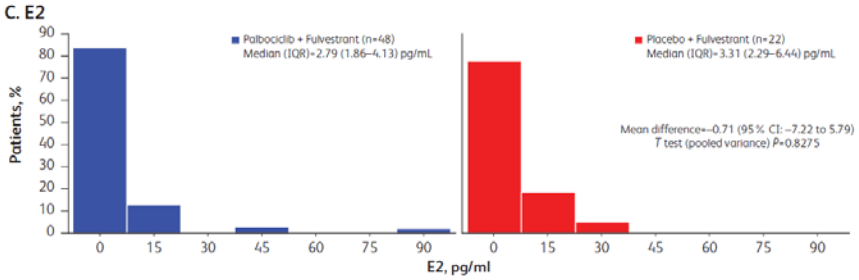
Fragestellung	Indikation[a]	Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder **Letrozol** oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ **Fulvestrant**; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, 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	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung[c]	

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

S. 15, Z. 10-12	*„Fragestellung A2 bearbeitet der pU nicht. Für Fragestellung B2 wählt der pU abweichend vom G-BA Fulvestrant als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird diesbezüglich nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).“* **Anmerkung:** Der pU folgt der Auffassung von G-BA und IQWiG bezüglich der separaten Betrachtung von prä-/peri- bzw. postmenopausalen Patientinnen bei einer Palbociclib-Therapie nicht. Vorrangiges Ziel bei der Behandlung von prä-/perimenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs im metastasierten Stadium ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (OFS). Dies ist Konsens in sämtlichen relevanten Leitlinien [8-12]. Die zur Ausschaltung der Ovarialfunktion zur Verfügung stehenden Methoden (medikamentöse GnRH-Analoga-Gabe, chirurgische Ovarektomie, radiologische Strahlenkastration [Radiomenolyse]) werden - mit Ausnahme der Radiomenolyse - als gleichwertig betrachtet. Die Radiomenolyse ist obsolet und wird nicht mehr empfohlen. Nach Indikationsstellung wird durch medikamentöse ovarielle Suppression der Östrogenspiegel auf den einer postmenopausalen Frau gesenkt, d. h. die Patientinnen werden biologisch und funktionell vergleichbar mit postmenopausalen Frauen. Für die gesamte Dauer der nachfolgenden Behandlungsperiode verbleiben die Patientinnen auf einem reversibel wirksamen GnRH-Analogon oder die Ovarien werden, irreversibel für ihre gesamte Lebensdauer, chirurgisch entfernt. Dies geht auch aus der Fachinformation des GnRH- Analogon Zoladex®-GYN (Goserelin) hervor *„Die unter Zoladex-GYN-Therapie gemessenen Östradiolserumspiegel sind mit denen in der Postmenopause vergleichbar“* [15]. In der pivotalen, randomisierten Studie PALOMA-3, die prä- und postmenopausale Patientinnen einschloss, konnte die ovarielle	<u>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> *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, das prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovarektomie 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 Hormonabhängigen 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 ab-

	Suppression bei eingeschlossenen prämenopausalen Frauen labormedizinisch durch Messungen des Hormonstatus an Tag 15 von jedem Zyklus bestätigt werden (vgl. Abbildung 1). Die Spiegel von Östradiol, Follikel-Stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) waren jeweils zwischen Behandlungsarm und Kontrollarm gleich, wobei die mittleren Östradiol-Spiegel denen entsprachen, die bei postmenopausalen Frauen zu erwarten wären. Daraus kann geschlossen werden, dass einerseits Fulvestrant oder Palbociclib die Suppression der ovariellen Funktion eines GnRH-Analogons nicht beeinträchtigt und andererseits, dass die – bei Indikationsstellung zur endokrinen Therapie – prämenopausalen Frauen unter GnRH-Analogon (Goserelin)-Gabe im Hinblick auf die Östradiolspiegel und damit auch funktionell postmenopausalen Frauen entsprechen [16].  Abkürzung: E2=Estradiol Abbildung 1: Biochemische Analyse von prä-/perimenopausalen Patientinnen der Studie PALOMA-3. Die Abbildung zeigt, dass unter GnRH-Gabe die Östradiolspiegel sowohl unter Fulvestrant als auch unter Palbociclib+Fulvestrant denen entsprachen, die bei Frauen in natürlicher Postmenopause gemessen werden. aus: Loibl, S. et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Pre-/Perimenopausal Women With Metastatic Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: Results From PALOMA-3. ASCO; June 3-7; Chicago, USA 2016 [16].	gestellt und diesbezügliche Einschränkungen vorgenommen.

	Die Leitlinien tragen diesem Umstand Rechnung, indem sie bei Indikationsstellung prä- und perimenopausale Frauen im metastasierten Stadium, insbesondere wegen der Notwendigkeit der ovariellen Suppression zwar teilweise gesondert benennen, die Behandlungsempfehlungen aber prinzipiell denen von postmenopausalen Patientinnen im metastasierten Stadium entsprechen. So ist die Therapie der Wahl für die bei Indikationsstellung prä- und perimenopausalen Patientinnen in der adjuvanten Situation die Ausschaltung der Ovarialfunktion plus eine endokrine Therapie [8-12]. Bei Progress kommen, wie auch bei der Erstlinienbehandlung postmenopausaler Frauen in der metastasierten Situation, Aromatase-Inhibitoren zur Anwendung [10] da die therapeutischen Substanzen für natürlich und funktionell postmenopausale Patientinnen komplett deckungsgleich sind. Entsprechendes gilt für den Einsatz von Fulvestrant, wie unter Anwendungsgebiet B näher ausgeführt. Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinien haben die Beschreibung der Vorgehensweise dahingehend vereinfacht, indem für die bei Indikationsstellung prä- und perimenopausalen Frauen im metastasierten Stadium die Überführung in eine postmenopausale Hormonsituation und die anschließende Anwendung der für die Postmenopause vorgesehenen Behandlungsalgorithmen empfohlen wird (siehe Abbildung 2).	

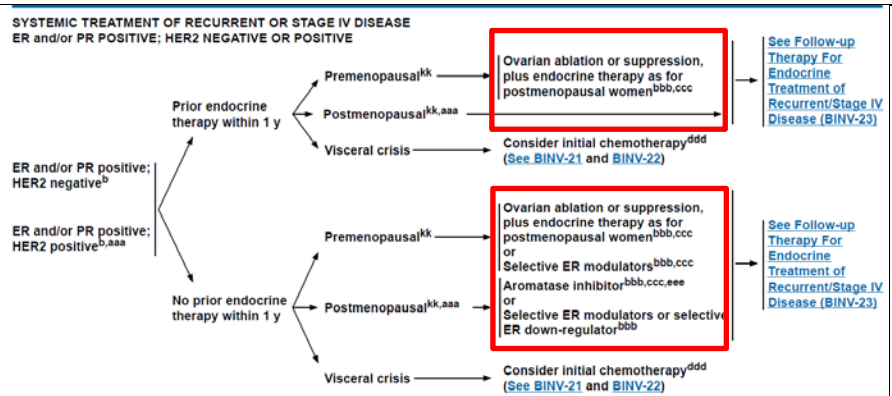


Abbildung 2: BINV-20 aus der Leitlinie für Brustkrebs des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 [12] Die Abbildung zeigt, dass bei Indikationsstellung zur endokrinen Therapie einer prämenopausalen Patientin im metastasierten Stadium die Überführung in eine postmenopausale Hormonsituation (ovarielle Ablation oder Suppression) und die anschließende Anwendung der für die Postmenopause vorgesehenen Behandlungsalgorithmen empfohlen wird.

Die Leitlinien-konforme Überführung von prämenopausalen in postmenopausale Patientinnen durch GnRH-Analoga-Therapie stellt darüber hinaus die Patientenautonomie bezüglich der Reversibilität der Ovarialsuppression sicher.

Vorgeschlagene Änderung:

Für die Palbociclib-Anwendung bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen ist eine Kombination der endokrinen Therapie mit einem GnRH- Analogon verpflichtend und klinische Praxis. Brustkrebspatientinnen im metastasierten Stadium sind unter Gabe eines GnRH-Analogon funktionell postmenopausal.

Daher sollte auf die Unterscheidung nach Menopausenstatus bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms verzichtet

	und keine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für prä-/perimenopausale bzw. postmenopausale Frauen vorgenommen werden.	
	2.Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ **Kritikpunkt des IQWiG:** Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen *„Der pU sieht den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevant an, da die infrage kommenden Wirkstoffe eine ausgeprägte Toxizität und im Vergleich zu einer*	

S. 71, Z. 6-25	*endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen hätten. Zudem sei die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen belastet. Sie stehe außerdem in engem inhaltlichem Bezug zu dem PFS und sei diejenige Konsequenz einer Progression, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen habe. Der pU führt außerdem an, dass der G-BA den Beginn einer Folgetherapie als patientenrelevanten Endpunkt eingestuft habe [30].* *Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Wenn eine Chemotherapie Folgen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hat, muss zur Abschätzung dieser Folgen die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit geeigneten Instrumenten über den Zeitpunkt der Progression hinaus erhoben werden. Dies sollte in der Studie PALOMA-2 mittels des FACT-B-Fragebogens erfolgen. In der vom pU zitierten Nutzenbewertung des G-BA zu einem Orphan Drug beschreibt auch der G-BA, dass der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung aus verschiedenen Gründen nicht als valider Endpunkt angesehen werden kann."* **Anmerkung:** Die Argumente, die das IQWiG zur Begründung seiner Ablehnung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie anführt, sind nicht nachvollziehbar. Die (negativen) Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten sind – auch in der Indikation des fortgeschrittenen Mammakarzinoms – hinreichend in klinischen Untersuchungen dokumentiert und beschrieben (vgl. z. B. die im Dossier hierzu zitierten Quellen [17-21]). Dieser Zusammenhang wird im Dossier herangezogen, um zu illustrieren, dass ein Hinauszögern des Notwendigwerdens einer solchen (Folge-)Behandlung (abgebildet durch den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet von hoher	<u>Teilpopulation a1)</u> <u>Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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,

	Relevanz ist. Entsprechend ist es eine übereinstimmende Empfehlung aktueller Leitlinien, chemotherapeutische Behandlungsoptionen erst nach dem Versagen multipler Behandlungslinien mit endokriner Therapie in Betracht zu ziehen [11, 12, 14, 22]. In einem Review zur Analyse verschiedener Therapieoptionen für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zur Anwendung kommen, um Chemotherapie zu verhindern und damit die Lebensqualität länger zu erhalten, wird folgende Schlussfolgerung gezogen: *„Delaying chemotherapy in patients with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer may provide unquantifiable benefits for physicians and patients because it can help mitigate concerns about chemotherapy-related AEs, their management, and their impact on the patient“* [23]. Das Hinauszögern der Chemotherapie unter möglichst langer Ausschöpfung von endokrin-basierten Therapien kann daraus als direktes Therapieziel abgeleitet werden. Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind häufig von residualer oder kumulativer Natur und können weitere Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien ausschließen. Vorrangig sind hier Neuropathien zu nennen, die einen bedeutenden Einfluss auf die Befindlichkeit der betroffenen Patienten haben, sowie bleibende Kardiotoxizitäten und Knochenmarkschädigungen [24]. Eine (intravenöse) Chemotherapie stellt für die Patientin eine erhebliche Belastung dar, und kann diese im Alltag unter Umständen direkt spürbar sehr beeinträchtigen. Das ist auf die erheblich unterschiedlichen Nebenwirkungen bezogen, jedoch ebenso auf die obligatorische und sehr zeitintensive Infusion. Der medizinische Aspekt, der in der sich selbst limitierenden Anwendung begründet liegt, sowie die starke psychische Belastung einer Chemotherapie, die sich bei den Patienten schon in der Angst vor einer Behandlung mit Chemotherapeutika [19] ausdrückt, stellen hinreichende Grundlagen für die Leitlinienempfehlung dar, endokrin-basierte Therapien solange wie möglich beizubehalten. Der Wert des Aufschubs einer Chemotherapie ist diesem Kontext also	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. Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden

	als äußerst patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA erkennt die Patientenrelevanz des Hinauszögerns einer potentiell belastenden (Folge-)Therapie als patientenrelevant an. Er konstatiert in der im Dossier zitierten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaparib wörtlich: *„Der TFST (Time to first subsequent therapy) kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen."* [25] [Anm.: TFST steht in der betreffenden Nutzenbewertung für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – ohne explizite Einschränkung auf chemotherapeutische Behandlungen]. Diese Aussage wurde ausschließlich in Bezug auf die **Patientenrelevanz** zitiert. Die durch das IQWiG angeführten „verschiedenen Gründe", die im vorliegenden Fall (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib) dazu führten, dass den dort im Dossier verwendeten Endpunkten (TFST, TSST=Zeit bis zur zweiten Folgetherapie) die **Validität** abgesprochen wurde, waren sämtlich methodischer Art und mit der mangelhaften Operationalisierung der Endpunkte im betreffenden Fall begründet. Eine entsprechende Diskussion der im vorliegenden Dossier verwendeten Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird durch das IQWiG nicht vorgenommen. Die Argumentation zur Ablehnung des Endpunkts ist somit nicht nachvollziehbar. **Vorgeschlagene Änderung:** Adäquate Würdigung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanter Endpunkt und Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis der Resultate zu den	diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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 erhal-

	Endpunkten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie Zeit bis zu ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie.	ten: 30,8 % der Patientinnen in der Behandlungsgruppe mit Palbociclib plus Fulvestrant bzw. 36,2 % in der Kontrollgruppe mit Fulvestrant.[25] 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. Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden

[25] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

		diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
S. 77, Z. 19-22	**3.Anwendungsgebiet A: Palbociclib+Letrozol** **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Insgesamt ergibt sich auf Basis der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.7).“* **Zusammenfassung:** Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, wobei vorrangige Therapieziele in einer Verminderung von Symptomen und einem möglichst langen Erhalt der Lebensqualität liegen[26]. Palbociclib trägt zum Erreichen dieser Ziele maßgeblich bei und stellt einen klinisch relevanten, erheblichen therapeutischen Fortschritt dar. Dieser liegt zum einen im Erreichen eines medianen Progressionsfreien Überlebens von über 24 Monaten, was bisher mit verfügbaren endokrinen oder Chemotherapien nicht erreicht wurde. Zum anderen wird die Zeit bis zu einer belastenden und sich negativ auf die Lebensqualität auswirkenden nachfolgenden Chemotherapie verlängert. Weiterhin ist es von hoher Bedeutung, dass die Lebensqualität unter Hinzunahme der sehr wirksamen, den Progress verzögernden Therapie mit Palbociclib gegenüber der endokrinen Monotherapie vergleichbar ist. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung das PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt. Der Argumentation des pU hinsicht-	Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

	lich der Vorteile, die sich für die Patientin durch das Hinauszögern der Tumorprogression ergeben, wird nicht gefolgt. Auch der Endpunkt Zeit bis zur nächsten nachfolgenden Chemotherapie und dessen Patientenrelevanz wird vom IQWiG nicht anerkannt. Insgesamt hat das IQWiG bei der Abwägung des patientenrelevanten Nutzens, der sich aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt, die oben genannten Endpunkte zur Morbidität bzw. Symptomatik, die den patientenrelevanten Nutzen belegen, nicht in seiner Gesamtbetrachtung berücksichtigt. In diesem Zusammenhang soll noch einmal betont werden, dass das Nebenwirkungsprofil gut handhabbar ist, und die Kombinationstherapie Palbociclib+Letrozol insgesamt ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist, welches durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) durch die Zulassung am 9. November 2017 attestiert wurde [27]. Im Folgenden werden gegenüber dem Dossier Analysen zu weiteren Unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse präsentiert. In der Gesamtschau der positiven Effekte von Palbociclib+Letrozol, die in einem Verzögern des Progresses und der nachfolgenden Chemotherapie liegen, zusammen mit einer vergleichbaren Lebensqualität gegenüber der Vergleichstherapie und dem gut handhabbaren Sicherheitsprofil kommt die Therapie mit Palbociclib den Erwartungen an eine Therapie im metastasierten Stadium, die in einer Erhaltung der Lebensqualität unter Minimierung der Symptomatik liegt, nach. Die Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt sämtliche im Dossier dargestellten positiven Aspekte nicht und konzentriert sich ausschließlich auf den Nachteil hinsichtlich Unerwünschter Ereignisse. Damit ist die Beurteilung des Zusatznutzens des IQWiG im Anwendungsgebiet A für die Therapie von Palbociclib+Letrozol gegenüber Letrozol alleine als „geringerer Nutzen“ vom pU nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist aus Sicht des pU	

	ein Zusatznutzen von Palbociclib+Letrozol im Vergleich zur zVT im Anwendungsgebiet A abzuleiten. Das Aufzeigen der positiven Effekte und weitere Erläuterungen zu den Sicherheitsaspekten sollen in dieser Stellungnahme den postulierten Zusatznutzen nochmals bekräftigen. <u>Im Einzelnen wird zu folgenden Endpunktkategorien Stellung bezogen:</u> **Endpunktkategorie** M**ortalität:** Kommentierung des pU zum Zugrundelegen unreifer Daten durch das IQWiG **Endpunktkategorie Morbidität:** Weitere Stärkung des Endpunkts „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“ **Endpunktkategorie Lebensqualität:** Die vergleichbare Lebensqualität unter Zusatz von Palbociclib gegenüber der endokrinen Therapie alleine wird durch zusätzliche Daten zu den Rücklaufquoten ergänzt. **Endpunktkategorie Nebenwirkungen:** Die transparente Darstellung aller UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grade 3 und 4 bestätigt nochmals, dass das Sicherheitsprofil für die Patientinnen akzeptabel und nicht belastender als unter der Vergleichstherapie ist. Weiterhin werden alle weiteren häufigen unerwünschten Ereignisse (≥10% in einem der Behandlungsarme) aller Grade sowie der CTCAE-Grade 3 und 4 dargestellt.	

	<u>Zur Endpunktkategorie Mortalität:</u> Kommentierung des pU zum Zugrundelegen unreifer Daten durch das IQWiG **Kritikpunkt des IQWiG:**	
S. 37, Z. 12-17	*„[…] Für die Studie PALOMA-2 lägen die Daten zum Gesamtüberleben nur einem externen Data Monitoring Committee vor, stünden jedoch im Rahmen des Dossiers noch nicht zur Verfügung. Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar. Im Studienbericht finden sich Angaben, wie viele Patientinnen in jedem Behandlungsarm bis zum Datenschnitt verstorben sind. Da die Beobachtungszeit in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich lang war (im Median ca. 23 Monate), kann das relative Risiko als Näherung herangezogen werden.“*	
	Anmerkung: Gemäß des Statistischen Analyseplans (SAP) der Studie PALOMA-2 [28] wird das Gesamtüberleben frühestens mit der ersten PFS-Interimsanalyse getestet. Eine Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wird nur bei signifikantem Behandlungsunterschied des PFS durchgeführt. Falls das Gesamtüberleben zu dem Zeitpunkt der ersten signifikanten PFS-Analyse keinen signifikanten Behandlungsunterschied zeigt, wird eine finale Analyse nach 390 Todesfällen durchgeführt. Der pU erhält von einem externen, unabhängigen Data Monitoring Committee Empfehlungen bezüglich der Fortführung der Studie, bleibt gegenüber den Ergebnissen selbst aber verblindet. Dies ist ein anerkanntes Vorgehen, um einerseits die Sicherheit und bestmögliche Behandlung der Studienteilnehmer zu gewährleisten, andererseits ein niedriges Verzerrungspotenzial der Studie zu sichern. Der pU ist von der Sinnhaftigkeit dieser anerkannten und von der ICH E9 Guideline empfohlenen Vorgehensweise überzeugt [29]. Daher können – nachvollziehbarerweise – keine Überlebenszeitanalysen der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden. Da das Ergebnis der Überlebenszeitanalyse im	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.

	Studienbericht nicht berichtet ist, kann daraus geschlossen werden, dass die Analyse des Gesamtüberlebens keine statistisch signifikanten Ergebnisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse gezeigt hat. Die Angaben, wie viele Patientinnen in jedem Behandlungsarm bis zum Datenschnitt verstorben waren, finden sich selbstverständlich im Studienbericht, da sie im Rahmen der Berichte der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE) aufgeführt werden. Das Heranziehen des Relativen Risikos (RR) zur Näherung des Hazard Ratios (HR) hält der pU für inadäquat. Zum einen, da zum Zeitpunkt der Analysen lediglich etwa ein Drittel der für die finale Analyse präspezifizierten Anzahl an Ereignissen eingetreten ist. Zum anderen ist die Bewertung des Gesamtüberlebens anhand des RR in der Praxis äußerst ungewöhnlich und würde bedeuten, dass ein Tod kurz nach Randomisierung in gleichem Maße gewertet wird wie ein Tod unmittelbar vor Datenschnitt. Der pU hat Zweifel, ob eine Approximation des HR durch das RR und insbesondere eine Interpretation des RR als Basis für die Nutzenbewertung adäquat ist. Davon abgesehen möchte der pU in diesem Zusammenhang nochmals betonen, dass das vom IQWiG berechnete RR für das Gesamtüberleben in der PALOMA-2 auf einer noch sehr kleinen Fallzahl basiert und demnach ohnehin noch mit viel Unsicherheit verbunden ist, was sich auch am recht breiten Konfidenzintervall des RR zeigt. Es besteht die Gefahr der Unterschätzung des wahren Effektes. Unter der Annahme einer Normalverteilung von log(HROS) mit einem Erwartungswert von μ=log(0,74) (entsprechend des bei in der Fallzahlplanung für das OS in der PALOMA-2 angenommenen Effektes von HR=0,74) und einer Standardabweichung von σ= 2,01 (abgeleitet aus dem KI des vom IQWiG berechneten RR), liegt die Wahrscheinlichkeit für die Beobachtung bzw. Schätzung eines Effektes von größer als 1,25 bspw. bei ca. 40%. Umgekehrt beträgt die Wahrscheinlichkeit einen Effekt von 1,25 und kleiner zu beobachten demnach ca. 60%. Die Wahrscheinlichkeit einen numerisch negativen Effekt (HR>1), also zuungunsten von Palbociclib+Letrozol, zu beobachten, liegt bei 44%. Dies spie-	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.

	gelt die aktuell noch bestehende Unsicherheit bzgl. des OS aufgrund der unreifen Datenlage wider. Dies bestätigt sich auch, wenn statt eines Effektes von HR=0,74 im OS der PALOMA-2 ein Effekt von HR=0,813 angenommen wird, entsprechend des Schätzers für das OS aus der Interimsanalyse der PALOMA-1. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit für die Beobachtung eines Effektes von größer als 1,25 ca. 42% und für einen Effekt ≤1,25 ca. 58%. Ein numerisch negativer Effekt (HR>1) wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 46% beobachtet. **Vorgeschlagene Änderung:** Die im SAP festgelegte, verblindete Durchführung der Analysen zum Gesamtüberleben vor Erreichen der a priori festgelegten Anzahl von Todesfällen entspricht der guten wissenschaftlichen Praxis zur Durchführung klinischer Studien. Die Analyse und Interpretation des RR ist zur Näherung des HR des Gesamtüberlebens nicht geeignet und sollte daher nicht zur Bewertung herangezogen werden.	
S. 71, Z. 6	**<u>Zur Endpunktkategorie Morbidität</u>** Weitere Stärkung des Endpunkts „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“ **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen“*	

Anmerkung:

Die Bedeutung des Endpunkts „Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie“ als patientenrelevanter Endpunkt wurde bereits eingangs dargestellt (vgl. Abschnitt 0). Die genaue Operationalisierung des Endpunkts ist dem Dossier zu entnehmen [30].

Zusätzliche Analysen bekräftigen die im Dossier dargestellten Ergebnisse:

Auch in der Studie PALOMA-1 zeigen die Ergebnisse der Kombination Palbociclib+Letrozol für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie einen numerischen Vorteil gegenüber Letrozol alleine [31]. Für die Studie PALOMA-2 wird die Robustheit der Ergebnisse durch Subgruppenanalysen untermauert.

Tabelle 1: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-1/Phase 2, ITT-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol	**Letrozol**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**N=83**	**N=77**
Anzahl Ereignisse n (%)	32 (38,6)	40 (51,9)
Stratifizierte Analyse[a]		

Zur Relevanz der Studie PALOMA-1

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 Studiendesign und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen 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.

Zum Endpunkt *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

HR[b]	0,58	
[95%-KI]	[0,37; 0,93]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0225	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,60	
[95%-KI]	[0,38; 0,96]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0299	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[c] [95%-KI][d]	NE [23,9; NE]	20,4 [16,5; 33,2]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	**N=83**	**N=77**
Anzahl Ereignisse n (%)	30 (36,1)	34 (44,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,69	
[95%-KI]	[0,42; 1,13]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,1338	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,70	
[95%-KI]	[0,43; 1,14]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,1471	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[c] [95%-KI][d]	NE [26,7; NE]	28,4 [17,6; NE]

a: nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie PALOMA-1

b: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol

c: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage

d: nach Brookmeyer and Crowley

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht

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

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 Betrachtung der Ergebnisse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie zeigen sich bei beiden Operationalisierungen numerische Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib+Letrozol. Bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist dieser Effekt auch statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,37; 0,93]; p=0,0225). Dies stützt die Ergebnisse der Studie PALOMA-2. Tabelle 2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)	

Endpunkt	Alter	Geografische Region	ECOG-PS	Viszerale Metastasen	Ort der Metastasierung	Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**0,1539**	0,8536	**0,0853**	**0,1337**	**0,1390**	0,5047	0,4561
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	**0,1419**	0,3604	**0,0302**	0,3007	0,5461	0,5174	0,4021
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status							

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie bestehen bei den Subgruppen Alter, ECOG-PS, Viszerale Metastasen und Ort der Metastasierung Hinweise auf Effektmodifikationen. Es wird nicht von relevanten Effektmodifikationen ausgegangen. Die Analysen sind jedoch der Vollständigkeit halber im Folgenden dargestellt.

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur nachfolgenden intravenösen Chemotherapie besteht bei der Subgruppe Alter ein Hinweis auf Effektmodifikation, in der Subgruppe ECOG-PS ein Beleg für eine Effektmodifikation. Von relevanten Effektmodifikationen wird nicht ausgegangen. Die Analysen sind jedoch der Vollständigkeit halber

	im Anhang Tabelle 14 dargestellt. **Vorgeschlagene Änderung:** Adäquate Würdigung der Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie als ein patientenrelevanter Endpunkt und Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis der Resultate zu den Endpunkten Zeit bis zu nachfolgenden Chemotherapie sowie Zeit bis zur nachfolgenden intravenösen Chemotherapie.	
S. 66, Z. 37	**<u>Zur Endpunktkategorie Lebensqualität</u>** Die vergleichbare Lebensqualität unter Zusatz von Palbociclib gegenüber der endokrinen Therapie alleine wird durch zusätzliche Daten zu den Rücklaufquoten ergänzt. **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über die Skalen des FACT-B) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Der*	

bis S. 67, Z. 16	*pU legt für diese Daten Responderanalysen in Form einer Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sowie MMRM-Analysen vor.* *Für den FACT-B und den FACT-G gibt er an, dass er nur Patientinnen evaluiert, die einen Wert zu und einen Wert nach Baseline (aber vor Beendigung der Studie aufwiesen). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Bestimmung der tatsächlich zu erwartenden Rückläufer müssen alle Patientinnen aus der ITT-Population eingeschlossen werden.* *Der pU legt den Anteil an Patientinnen mit beantworteten Fragebogen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Dort werden zum einen der Anteil und die Anzahl Patientinnen, die sich in der Studie befinden, angegeben und zum anderen der Anteil und die Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben. Dabei ist nicht ersichtlich, ob die Patientinnen, die eine Frage beantwortet haben, den Fragebogen nach Manual ausreichend beantwortet haben und somit ob von diesen Patientinnen verwertbare Ergebnisse vorliegen. Die Angaben im Studienbericht hierzu unterscheiden sich hierbei von denen, die im Modul 4 vorgelegt werden. Zudem gibt der pU an, nach Ende der Behandlung die Abstände zwischen den Erhebungen zu erhöhen und damit die Häufigkeit der Befragung nach Progression zu reduzieren und die Art der Befragung vom persönlichen Ausfüllen durch die Patientinnen zu einem Telefoninterview zu ändern. Da keine Informationen zu Patientinnen unter Risiko vorliegen und nicht ersichtlich ist, wie viele Patientinnen zu welchem Zeitpunkt nach Behandlungsende geantwortet haben, ist die Rücklaufquote nicht abzuschätzen.“* **Anmerkung:** Um der Kritik des IQWiG an der Darstellung der Rücklaufquoten zu	<u>Lebensqualität</u> *Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-B[26])*

[26] Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

	entsprechen, werden im Folgenden die Rücklaufquoten des FACT-B bezogen auf das ITT-Analyse-Set dargestellt. Der FACT-B besteht aus dem generischen Teil FACT-G mit 4 Domänen (körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden) sowie einer Brustkrebsspezifischen Subskala (BCS). Jede der Domänen und die BCS kann ausgewertet werden, wenn mehr als die Hälfte der zugehörigen Fragen beantwortet wurden [28]. Die Gesamtscores FACT-B und FACT-G sowie der Trial Outcome Index (bestehend aus den Domänen körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und dem BCS) werden nur berechnet, wenn alle benötigten Domänen und der BCS hinreichend (>50% der Fragen) beantwortet waren und mindestens 80% der Fragen beantwortet wurden.	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[27]) sowie einer brustkrebsspezifischen Subskala (BCS[28]) 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 dessen vier Subskalen, zur krankheitsspezifischen Subskala (BCS) sowie zum TOI[29] 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. Da in die entsprechenden Auswertungen nur Daten bis zum Behandlungsende eingingen und somit potenzielle Auswirkungen in der Folge der Progression nicht erfasst wurden, wird ihre Aussage-

[27] Functional Assessment of Cancer Therapy – General
[28] Breast Cancer Subscale
[29] Trial Outcome Index

Tabelle 3: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Letrozol N=444	Patientinnen mit verwertbarem Gesamtscore FACT-B	Placebo+ Letrozol N=222	Patientinnen mit verwertbarem Gesamtscore FACT-B
	Patientinnen in der Studie N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie N_t (%)	n (%)
Baseline	444 (100)	431 (97,1)	222 (100)	215 (96,8)
Zyklus 2 Tag 1	436 (98,2)	415 (95,2)	218 (98,2)	208 (95,4)
Zyklus 3 Tag 1	428 (96,4)	407 (95,1)	207 (93,2)	199 (96,1)
Zyklus 5 Tag 1	397 (89,4)	385 (97,0)	175 (78,8)	167 (95,4)
Zyklus 7 Tag 1	367 (82,7)	358 (97,5)	158 (71,2)	149 (94,3)
Zyklus 9 Tag 1	359 (80,9)	345 (96,1)	149 (67,1)	142 (95,3)
Zyklus 11 Tag 1	329 (74,1)	316 (96,0)	136 (61,3)	129 (94,9)
Zyklus 13 Tag 1	291 (65,5)	277 (95,2)	124 (55,9)	117 (94,4)
Zyklus 15 Tag 1	282 (63,5)	273 (96,8)	116 (52,3)	109 (94,0)
Zyklus 17 Tag 1	261 (58,8)	249 (95,4)	102 (45,9)	96 (94,1)
Zyklus 19 Tag 1	238 (53,6)	227 (95,4)	91 (41,0)	87 (95,6)
Zyklus 21 Tag 1	221 (49,8)	211 (95,5)	85 (38,3)	80 (94,1)
Zyklus 23 Tag 1	170 (38,3)	157 (92,4)	77 (34,7)	72 (93,5)
Zyklus 25 Tag 1	113 (25,5)	108 (95,6)	46 (20,7)	44 (95,7)
Zyklus 27 Tag 1	67 (15,1)	65 (97,0)	27 (12,2)	26 (96,3)
Zyklus 29 Tag 1	33 (7,4)	32 (97,0)	17 (7,7)	16 (94,1)
Zyklus 31 Tag 1	19 (4,3)	17 (89,5)	10 (4,5)	10 (100)
Zyklus 33 Tag 1	9 (2,0)	8 (88,9)	5 (2,3)	4 (80,0)
Zyklus 35 Tag 1	4 (0,9)	4 (100)	2 (0,9)	2 (100)
Zyklus 37 Tag 1	3 (0,7)	3 (100)	2 (0,9)	2 (100)
Behandlungsende	223 (50,2)	183 (82,1)	154 (69,4)	132 (85,7)

N_t: Patientinnen des ITT-Analyse-Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt unter Behandlung bzw.

kraft als limitiert angesehen.

	bei Behandlungsende In der Studie PALOMA-2 wurde ein PRO-Analysis-Set definiert, das zur Evaluation der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) herangezogen wurde. Das PRO-Analysis-Set entspricht dem ITT-Analysis-Set mit der Einschränkung, dass für den verwendeten Fragebogen mindestens eine gültige Antwort zu Baseline und eine weitere Antwort nach Behandlungsbeginn vorliegen müssen [28]. Da ein Behandlungseffekt auch nur für diese Patientinnen ermittelbar ist, bedeutet dies keine Einschränkung der Anzahl der Patientinnen, die zur Analyse herangezogen werden können. Das PRO-Analysis-Set umfasst im Behandlungsarm mit Palbociclib 439 von 444 Patientinnen des ITT-Analysis-Set (98,9%), im Vergleichsarm 218 von 222 Patientinnen (98,2%). Zudem ist der Tabelle 3 der Anteil der Patientinnen mit hinreichender Beantwortung des FACT-B zum jeweiligen Zeitpunkt unter Risiko befindlichen Teil des ITT-Analysis-Set zu entnehmen. Auch bezogen hierauf liegen die Rücklaufquoten für den FACT-B stets über 80%. Da der FACT-B nur berechnet wird, wenn alle Subskalen hinreichend beantwortet wurden [28], lässt sich für alle Subskalen sowie den Trial Outcome Index und den FACT-G eine Rücklaufquote von über 80% ableiten. **Vorgeschlagene Änderung:** Anerkennung der aussagekräftigen Rücklaufquoten von über 80% für die mittels FACT-B erhobenen patientenberichteten Endpunkte sowie der Validität und Interpretierbarkeit der im Dossier präsentierten Resultate. **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Zudem ist nicht ersichtlich, wann, wie und ob die Messungen zu und nach Behandlungsende in die Analysen eingeflossen sind.“*	

S. 67, Z. 18-19	**Anmerkung:** In die Analysen sind Messungen bis einschließlich Behandlungsende eingegangen. Die vorgelegten Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Ergänzung zu den Analysen im Dossier möchte der pU im Rahmen der Stellungnahme Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-B Gesamtscores präsentieren, die auch die Messungen nach Progress bzw. Behandlungsende berücksichtigen (entsprechend des Protokoll Amendments vom 7. April 2015). Die Patientinnen wurden zwischen dem 28. Februar 2013 und dem 29. Juli 2014 in die Studie randomisiert. Dies bedeutet, dass zum Zeitpunkt des Protokoll Amendments bereits alle 666 Patientinnen eingeschlossen waren. Es werden zunächst Analysen zu den mittleren Veränderungen gegenüber den Werten zu Baseline für die einzelnen Behandlungszyklen, zum Progress sowie als nach Progress für die Patientinnen dargestellt, die bereits einen Progress sowie mindestens eine Messung nach Progress haben konnten (n=162 im Palbociclib+Letrozol-Arm, n=125 im Placebo+Letrozol-Arm). Die Analysen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu den verschiedenen Zeitpunkten und unterstützen die Hauptanalyse aus dem Dossier. Generell haben solche Post-Progression-Daten Limitationen. Es werden nur Patienten betrachtet, die eine Progression hatten, sodass ein Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Darüber hinaus muss darauf hingewiesen werden, dass die Messungen nach Progress nicht für alle Patientinnen im Abstand von 6 Monaten erfolgte (entsprechend des vorgesehene Zeitplans für die	Hinsichtlich der Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität ist einschränkend zu berücksichtigen, dass diese 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

	Post-Progression Follow-up Phase), sondern für einen Teil der Patientinnen in geringeren Abständen (etwa 4 Wochen). Letztere begründen sich dadurch, dass es Patientinnen erlaubt war Palbociclib bzw. Placebo abzusetzen und dennoch weiterhin Letrozol als Monotherapie fortzuführen. Umgekehrt wurde die aktive Behandlungsphase bei Absetzen von Letrozol automatisch beendet, d.h. Palbociclib bzw. Placebo abgesetzt. Die Anzahl der Patientinnen mit auswertbaren Messung(en) nach Progression sind zudem recht gering. Daraus folgt, dass die Ergebnisse der Messungen nach Progress nur bedingt zu interpretieren und demnach nicht aussagekräftig sind. Der pU präsentiert aufgrund der Limitationen der oben beschriebenen Analysen zusätzlich Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das PRO-Analyse-Set sowohl für die Messungen während der Behandlung als auch bei und nach Progression als auch im Zeitverlauf. Die Ergebnisse zeigen in beiden Analysen zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch diese Analysen weisen jedoch Limitationen auf, u.a. durch die zum Teil geringe Anzahl an Patientinnen zu den verschiedenen Zeitpunkten, insbesondere nach Progress, sowie die verschiedenen Verläufe der Erkrankungen zwischen den Patientinnen (siehe Abbildung 8)[32]. Aus Sicht des pU ist es generell nachvollziehbar und sinnvoll, gesundheitsbezogene Lebensqualität auch über den Progress hinaus zu erheben, weswegen er auch die Ergänzung zum Protokoll in der Studie PALOMA-2 vorgenommen hat. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Limitationen sind die Post-Progression-Daten je-	vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

	doch nur schwer zu interpretieren und deren Aussagekraft sollte daher nicht überschätzt werden.	
	<u>Zur Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse:</u> Die transparente Darstellung aller UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grade 3 und 4 bestätigt nochmals, dass das Sicherheitsprofil für die Patientinnen akzeptabel und nicht belastender als unter der Vergleichstherapie ist. Weiterhin werden alle weiteren häufigen unerwünschten Ereignisse (≥10% in einem der Behandlungsarme) aller Grade sowie der CTCAE-Grade 3 und 4 dargestellt. **Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad 3 oder 4:**	

S. 38, Z. 25-38	**Kritikpunkt des IQWiG:** *„Für den Endpunkt schwere UE (UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich sowohl für die Einzelstudien als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol. In der Gesamtschau beider Studien ergibt sich daraus für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.* *Dies entspricht der Einschätzung des pU.* *Aus Tabelle 29 und Tabelle 30 wird deutlich, dass der beobachtete Effekt in beiden Studien maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt wird. Der Effekt zugunsten von Letrozol bleibt jedoch auch dann erhalten, wenn UE, die lediglich Laborparametern beruhen, von der Analyse ausgeschlossen werden. Der pU stellt in Modul 5 solche Auswertungen dar, präsentiert sie jedoch nur in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers und nur für die PALOMA-2-Studie. Eine Abbildung zur Metaanalyse dieser Ergebnisse befindet sich in Anhang C.“* **Anmerkung:** Im Dossier zeigte die Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol (HR [95%-KI]: 5,49 [4,26; 7,08]; p<0,0001). Für diesen Endpunkt ergab sich somit gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT. Es wurde bereits in der Diskussion zum Zusatznutzen (siehe Abschnitt 4.4.2 in Modul 4-A [30]) angeführt, dass der im Dossier ersichtliche statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 vor allem durch die hämatologischen Parameter Neutropenie, Leukope-	<u>Nebenwirkungen</u> *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 Unter-

	nie und Anämie beeinflusst war (vgl. Tabelle 15). Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich in der Studie PALOMA-2 bei folgenden UE keine statistisch signifikanten Unterschiede: Thrombozytopenie, Febrile Neutropenie, Fatigue, Asthenie, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Schwindelgefühl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen allgemein und Influenza. Bei folgenden UE von besonderem Interesse traten in keinem der Behandlungsarme Fälle vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf: Schmerzen des Bewegungsapparates und Infektionen der oberen Atemwege. Für Haarausfall ist kein CTCAE-Grad 3 oder 4 definiert. Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol zeigten sich bei Neutropenie (244/55,2% Ereignisse im Palbociclib+Letrozol-Arm; 2/0,9% Ereignisse im Kontrollarm; HR [95%-KI]: 88,88 [22,11; 357,37]; p<0,0001), Anämie (24/5,4% Ereignisse im Palbociclib+Letrozol-Arm; 4/1,8% Ereignisse im Kontrollarm; HR [95%-KI]: 3,08 [1,07; 8,87]; p=0,0284) Leukopenie (66/14,9% Ereignisse im Palbociclib+Letrozol-Arm; keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 66,65 [4,14; 1071,70]; p=0,0030) bzw. Verminderte Leukozytenzahl (46/10,4% Ereignisse im Palbociclib+Letrozol-Arm; keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht be-	nehmers 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 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 Ereignisse 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

	rechenbar, RR [95%-KI]: 46,60 [2,89; 752,74]; p=0,0068). Die hier berichteten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 oder 4 UE in den Laborparametern Neutropenie, Leukopenie bzw. verminderte Leukozytenzahl waren nicht mit klinischen Manifestationen im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen assoziiert. Febrile Neutropenien, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien häufig sind, traten in der Studie PALOMA-1 gar nicht, in der Studie PALOMA-2 nur bei 1,8% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Die Ergebnisse der Analyse der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 in der Studie PALOMA-2 bestätigen, dass überwiegend solche UE, die als nicht durch die Patientin spür- oder wahrnehmbare hämatologische Parameter eingeschätzt wurden, einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol aufweisen. Eine Ausnahme bildet die Anämie, die als eine vom Patienten wahrnehmbare Manifestation eingeschätzt wird. Alle hämatologischen Parameter sind aber im Rahmen einer Krebstherapie bekannte, häufig auftretende Nebenwirkungen, die in der überwiegenden Zahl der Fälle durch den behandelten Arzt gut diagnostizier- und behandelbar sowie reversibel sind. Bei Neutropenien und Leukopenien handelt sich um rein klinische Erscheinungen, die durch den Arzt leicht zu behandeln, für die Patientin nicht spürbar sind und ihr alltägliches Leben auch nicht beeinträchtigen. Durch die gegenüber einer Chemotherapie eher untergeordnete Rolle an klinisch relevanten Neutropenien unter Palbociclib-	zeitweiliger Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt (s. EPAR zu Ibrance[30]). 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[31]. 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.

[30] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seiten 118 und 123
[31] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

	Therapie wird in der Fachinformation zum Management von Neutropenien auf ein Schema für Dosisanpassungen verwiesen [5]. Zum Therapieabbruch führende Neutropenien kamen lediglich bei jeweils 5 Patientinnen in den Palbociclib+Letrozol-Armen der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 vor [33]. Dies wird unterstützt durch die Analyse der Sicherheitsaspekte in den USA, die nach Inverkehrbringen von Palbociclib auf dem amerikanischen Markt keine Hinweise auf Ereignisse außerhalb des zur Zulassung bekannten Sicherheitsprofils zeigen, die eine Anpassung der Prescribing Information zur Folge gehabt hätten [34, 35]. Wie bereits im Dossier anhand der Lebensqualitätsdaten gezeigt werden konnte, spiegeln sich die unter Palbociclib im Vergleich zur zVT gehäuft auftretenden UE zudem nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patientinnen gegenüber der zVT wider, was für die sehr gute Verträglichkeit von Palbociclib spricht. Der pU möchte zusätzlich anmerken, dass die in der PALOMA-2 beobachteten SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) ebenfalls keine Bestimmung eines geringeren Nutzens von Palbociclib+Letrozol rechtfertigen. Die unter Behandlung mit Palbociclib+Letrozol häufiger aufgetretenen Raten an SUE (19,6% im Palbociclib+Letrozol-Arm, 12,6% im Placebo+Letrozol-Arm) haben keine negativen Auswirkungen auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib. Zudem liegt den beobachteten SUE auch kein einheitliches klinisches Muster zugrunde. Die im Palbociclib+Letrozol-Arm aufgetretenen SUE wurden zum weit überwiegenden Teil ohne Nachwirkungen gelöst. Todesfälle, die auf Palbociclib zurückzuführen sind, traten keine auf [36]. Dieser Eindruck mit Blick auf das Sicherheitsprofil wird zusätzlich dadurch gestärkt, dass in PALOMA-3 ein genau umgekehrtes Bild	

	zu beobachten war: dort lässt sich ein leichter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (9,6% SUE) gegenüber Placebo+Fulvestrant (14,0% SUE) feststellen, welcher jedoch nur auf numerischer Ebene vorliegt und keine statistische Signifikanz erreicht. Die in PALOMA-3 beobachteten Raten lagen auch unter denen in PALOMA-2. **Vorgeschlagene Änderung:** Relativierung des rein formalen höheren Schadens bezüglich der UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zu kein erhöhtes Schadenspotenzial, da unter Betrachtung der von der Patientin spürbaren Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auftreten.	
S. 73, Z. 16-34	**Kritikpunkt des IQWiG:** ▪ *„UE von besonderem Interesse (gemäß Fachinformation von Palbociclib und zweckmäßiger Vergleichstherapie) und häufigste UE (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme): nicht eingeschlossen* *Der pU schließt eine Reihe von UE in seine Bewertung ein, die nach seinen Angaben gemäß den Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol von besonderem Interesse sind oder die bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme der Studien auftraten. Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt. Ein Vergleich der Auflistung in Modul 4A mit den Studienunterlagen zeigt, dass sowohl aus der Studie PALOMA-1 als auch aus der Studie PALOMA-2 nicht alle Ereignisse ausgewählt wurden, die bei ≥10% der Patientinnen auftraten (siehe Anhang A). Die Auswahl des pU ist somit unvollständig und beschränkt sich darüber hinaus nur auf UE allgemein. Für Abbruch wegen UE, schwere UE und SUE trifft der pU eine solche Auswahl nicht.* *Aufgrund der in beiden Studien stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten erlauben nur Effektmaße aus Überlebenszeitanaly-*	

sen, die die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, eine Interpretation der Ergebnisse. Diese liegen jedoch nur für die vom pU in Modul 4A ausgewertete Auswahl von UE vor. Daher wird zu spezifischen UE in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aussage getroffen."

Anmerkung:

Der pU stellt Ergebnisse zusätzlicher Analysen zu sämtlichen vom IQWiG als fehlend bemängelten Preferred Terms (PT) der UE von besonderem Interesse sowie der präspezifizierten Systemorganklassen (SOC) Herzerkrankungen und Augenerkrankungen ergänzend dar. Die folgende Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der UE aller CTCAE-Grade; die Ergebnisse der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 sind Tabelle 15 im Anhang zu entnehmen.

Tabelle 4: Ergebnisse für ergänzte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis Set)

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Augenerkrankungen			
Augenerkrankungen (SOC)	96 (21,6) NE [NE; NE]	29 (13,1) NE [NE; NE]	1,71 [1,13; 2,60]; 0,0101
Herzerkrankungen			
Herzerkrankungen (SOC)	60 (13,5) NE [NE; NE]	20 (9,0) NE [NE; NE]	1,52 [0,92; 2,53]; 0,1000

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ist zu berücksichtigen, dass die im Dossier vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignisse 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Oedem peripher	50 (11,3) NE [NE; NE]	14 (6,3) NE [NE; NE]	1,81 [1,00; 3,27]; 0,0475	
Fieber	55 (12,4) NE [NE; NE]	19 (8,6) NE [NE; NE]	1,50 [0,89; 2,52]; 0,1276	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominal-schmerz	50 (11,3) NE [NE; NE]	12 (5,4) NE [NE; NE]	2,19 [1,16; 4,11]; 0,0127	
Obstipation	86 (19,4) NE [NE; NE]	34 (15,3) NE [NE; NE]	1,29 [0,86; 1,91]; 0,2136	
Dyspepsie	41 (9,2) NE [NE; NE]	27 (12,2) NE [NE; NE]	0,74 [0,46; 1,21]; 0,2263	
Erkrankungen des Nervensystems				
Geschmacks-störung	45 (10,1) NE [NE; NE]	11 (5,0) NE [NE; NE]	2,08 [1,08; 4,02]; 0,0261	
Untersuchungen				
Verminderte Neutrophilen-zahl	87 (19,6) NE [NE; NE]	7 (3,2) NE [NE; NE]	6,79 [3,15; 14,67]; <0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Myalgie	53 (11,9) NE	20 (9,0) NE	1,35 [0,81; 2,25]; 0,2561	

	[NE; NE]	[NE; NE]	
Schmerz in einer Extremität	68 (15,3) NE [NE; NE]	39 (17,6) NE [NE; NE]	0,84 [0,57; 1,25]; 0,3911
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Trockene Haut	55 (12,4) NE [NE; NE]	13 (5,9) NE [NE; NE]	2,18 [1,19; 4,00]; 0,0095
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	111 (25,0) NE [31,8; NE]	42 (18,9) NE [NE; NE]	1,38 [0,97; 1,97]; 0,0733
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Nasopharyngitis	62 (14,0) NE [NE; NE]	22 (9,9) NE [NE; NE]	1,47 [0,90; 2,38]; 0,1225
Harnwegs-infektion	53 (11,9) NE [NE; NE]	17 (7,7) NE [NE; NE]	1,58 [0,91; 2,72]; 0,1003
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	93 (20,9) NE [NE; NE]	68 (30,6) NE [NE; NE]	0,63 [0,46; 0,86]; 0,0033
Psychiatrische Erkrankungen			
Angst	36 (8,1) NE [NE; NE]	25 (11,3) NE [NE; NE]	0,72 [0,43; 1,20]; 0,2000

Schlaflosigkeit	66 (14,9) NE [NE; NE]	26 (11,7) NE [NE; NE]	1,27 [0,80; 1,99]; 0,3095

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, n. b.: nicht berechenbar, NE: nicht erreicht;
HR: Hazard Ratio, SOC: System Organ Class

Signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib liegen bei den Endpunkten

- Augenerkrankungen (SOC) (HR [95%-KI]: 1,71 [1,13; 2,60]; p=0,0101)
- Abdominalschmerz (HR [95%-KI]: 2,19 [1,16; 4,11]; p=0,0127)
- Geschmacksstörung (HR [95%-KI]: 2,08 [1,08; 4,02]; p=0,0261)
- Verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 6,79 [3,15; 14,67]; p<0,0001)
- Trockene Haut (HR [95%-KI]: 2,18 [1,19; 4,00]; p=0,0095)

vor. Ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib liegt bei dem Endpunkt Hitzewallung vor ([95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0033).

Fazitrelevante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib liegen für den Endpunkt Hitzewallungen vor [95%-KI]; p-Wert 0,63 [0,46; 0,86]; 0,0033. Fazitrelevante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib liegen für die Endpunkte Augenerkrankun-

	gen (SOC) (HR [95%-KI]: 1,71 [1,13; 2,60]; p=0,0101), Abdominalschmerz (HR [95%-KI]: 2,19 [1,16; 4,11]; p=0,0127), Verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 6,79 [3,15; 14,67]; p<0,0001) und Trockene Haut (HR [95%-KI]: 2,18 [1,19; 4,00]; p=0,0095) vor. Diese Ereignisse waren überwiegend von geringem Grad (Grad 1 oder 2) und haben keine Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil. Die Analyse der Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 (vgl. Tabelle 16) zeigen mit Ausnahme der Verminderten Neutrophilenzahl, die der im Dossier betrachteten Neutropenie entspricht, keine signifikanten Behandlungseffekte bei den zusätzlich betrachteten unerwünschten Ereignissen. Die durch die Patientinnen spürbaren unerwünschten Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 sind Einzelfälle (<2%). Diese Einschätzung deckt sich mit der der Zulassungsbehörden, die für diese Ereignisse keine Warnhinweise vorsehen. **Vorgeschlagene Änderung:** Anerkennung der vollständigen und transparenten Darstellung folgender häufiger UE: Oedem peripher, Fieber, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie, Geschmacksstörung, Verminderte Neutrophilenzahl, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Trockene Haut, Husten, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Hitzewallung, Angst und Schlaflosigkeit sowie des daraus ableitbaren in der klinischen Praxis gut handzuhabenden Sicherheitsprofils der Kombination Palbociclib+Letrozol.	

	4.Anwendungsgebiet B: Palbociclib+Fulvestrant **<u>Einführende Anmerkung:</u>** Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie PALOMA-3 wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant+Placebo bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die eine Krankheitsrezidiv oder -progression nach einer vorherigen endokrinen Therapie haben, zu zeigen. Insgesamt wurden 521 Patientinnen in die Studie randomisiert (347 im Palbociclib+Fulvestrant-Arm, 174 im Placebo+Fulvestrant-Arm). Die Resultate der Studie belegten die Überlegenheit von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant.Darüber hinaus zeigte sich diese Überlegenheit unabhängig vom Menopausenstatus der Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung. Diese Ergebnisse begründen die Zulassung von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Anwendungsgebiet B) [27]. Im für die Nutzenbewertung eingereichten Dossier leitet der pU anhand der signifikant überlegenen Resultate der Wirksamkeitsendpunkte PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und Gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ab, der	

	auch in der Gesamtschau unter Berücksichtigung des leicht geringeren Nutzens im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als erheblich eingestuft wird. Zudem wurde mittels einer STE-Analyse aus dem Resultat zum PFS auch ein Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) abgeleitet [37].
	
	In der am 01.03. veröffentlichten Nutzenbewertung zu Palbociclib kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Studie PALOMA-3 zur Beantwortung der beiden Teilfragestellungen (B1 und B2), die sich hinsichtlich eines Zusatznutzens von Palbociclib in Anwendungsgebiet B ergäben, nicht relevant sei. Als Konsequenz sei im gesamten Anwendungsgebiet B ein Zusatznutzen nicht belegt [38].
	
	Diese Einschätzung ist aus Sicht des pU nicht nachvollziehbar. Im Folgenden soll daher durch Diskussion der einzelnen durch das IQWiG bemängelten Punkte dargelegt werden, weshalb die Studie PALOMA-3 nach Überzeugung des pU in vollem Umfang für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Anwendungsgebiet B herangezogen werden kann – und zwar unabhängig davon, ob die zugehörige Fragestellung als Ganzes oder unterteilt in Teilfragestellungen beurteilt wird.
	
	Hierzu werden im Detail die folgenden Punkte adressiert:
	
	▪ Argumentation zu den Kritikpunkten des IQWiG in Fragestellung B1
	  ▫ Festlegung der zVT
	  ▫ Unmittelbarkeit einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen
	  ▫ Anwendbarkeit von Fulvestrant nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren
	▪ Argumentation zu den Kritikpunkten des IQWiG in Fragestellung B2
	  ▫ Vergleichbarkeit der Therapieempfehlungen unabhängig vom Menopausenstatus	

	▫ Kritikpunkt „Wahlfreiheit“: Fulvestrant gehört zum Therapiestandard ▫ Schlussfolgerung auf das gesamte Anwendungsgebiet B ▪ Argumentation zur Zuordnung eines Teils der Patientinnen der Studie PALOMA-3 zu Anwendungsgebiet A durch das IQWiG Um die im Dossier dargestellten Ergebnisse auf eine noch breitere Basis zu stellen, werden darüber hinaus weitere Daten und zusätzliche Analysen präsentiert: ▪ Ergänzende Analysen der Studie PALOMA-3: ▫ Endpunktkategorie Morbidität · Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie · Zusätzliche Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) ▫ Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 · Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 ▫ Patientenberichtete Endpunkte – ergänzende Darstellung zu den Rücklaufquoten ▫ Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse · UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 · Vervollständigung der Liste der UE von besonderem Interesse	

	Abschließend erfolgt zur weiteren Dokumentation der Homogenität der in der Studie PALOMA-3 eingeschlossenen Patientinnenpopulation die zusammenfassende Darstellung weiterer populationsbezogener Auswertungen der Studie mit Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene: ▪ Darstellung Patientinnen-Subset vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja) der postmenopausalen Patientinnen ▪ Darstellung prä-/perimenopausale Patientinnen	

S. 48, Z. 28 bis S. 49, Z. 24	**<u>Fragestellung B1 (postmenopausale Patientinnen):</u>** **Kritikpunkte des IQWiG:** *„Alle postmenopausalen Patientinnen im Vergleichsarm der Studie erhielten Fulvestrant in Monotherapie. Fulvestrant ist laut Festlegung des G-BA eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen in Zweitlinientherapie. Allerdings ist Fulvestrant als Monotherapie ausschließlich zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung. Postmenopausale Patientinnen in der Studie PALOMA-3 mussten zum Studieneinschluss aber als vorangegangene Therapie einen Aromatasehemmer erhalten haben, entweder adjuvant oder als Erstlinientherapie für den fortgeschrittenen Brustkrebs. Nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern ist Fulvestrant in Monotherapie jedoch nicht zugelassen [12], wie auch explizit aus einem Bericht der European Medicines Agency (EMA) hervorgeht. Der Hersteller von Fulvestrant hatte im Jahr 2010 eine Zulassungserweiterung beantragt, nach der die Therapie mit Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern möglich sein sollte. Dies wurde von der EMA jedoch negativ beschieden [13]. Entsprechend der Angaben der EMA ist für Patientinnen, die mit einem Aromataseinhibitor vorbehandelt wurden, das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig zu beurteilen und die therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend gezeigt.* *Zwar gibt der pU an, aufgrund der auf die Behandlung nach Antiöstrogentherapie eingeschränkten Zulassung von Fulvestrant, Subgruppenanalysen für den Faktor vorangegangene Therapie in der*	*<u>Studie PALOMA-3: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u>* 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 Antiöstrogentherapie 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

	adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja/nein), durchzuführen. Jedoch berücksichtigt der pU hierbei nicht nur die letzte vorangegangen Therapie – was sachgerecht gewesen wäre –, sondern alle jemals vorangehenden. In den Studienunterlagen liegen keine nach Menopausenstatus differenzierten Angaben zur letzten vorangegangen Therapie vor. Jedoch haben schon in der Gesamtpopulation nur 65 (18,7%) bzw. 30 (17,2%) eine Antiöstrogenbehandlung als letzte vorangehende Behandlung bekommen. Diese Anteile entsprechen, wie gemäß Einschlusskriterien zu erwarten, ziemlich genau dem Anteil der in der Studie eingeschlossenen prämenopausalen Patientinnen (72 [20,7%] bzw. 36 [20,7%]). Nur diese sollten gemäß Einschlusskriterien mit einer Tamoxifentherapie (oder endokrinen Therapie) vorbehandelt sein. *Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind.* *In der Konsequenz liegt für die Fragestellung B1 keine relevante Studie vor.“* **Anmerkung:** In der Essenz begründet das IQWiG die Nichtberücksichtigung der Studie PALOMA-3 für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet B1 ausschließlich auf dem Einsatz von Fulvestrant (in Kombination mit Placebo) im Vergleichsarm, welcher für die Zielpopulation nicht zulassungskonform erfolgt sei. Diese Schlussfolgerung ist aus mehreren Gründen inadäquat. <u>Vorgaben bei der Festlegung der zVT:</u>	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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen

	In der AM-NutzenV vom 28.12.2010, die die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß AMNOG legt, ist für die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert, dass diese (1) nach *Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben*, regelhaft zu bestimmen sei und (2) eine *nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet* sein solle, vorzugsweise eine Therapie, *für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat [39]*. Die Verfahrensordnung des G-BA ergänzt ausgehend von dieser Vorgabe unter anderem, dass ein als zVT in Frage kommendes Arzneimittel *grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet* haben müsse, und gleichzeitig *nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören* solle [40]. Am Beispiel des fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebses zeigt sich, wie diese Vorgaben an ihre Grenzen stoßen. Es besteht hier eine Situation, in der der Bedarf an immer weiteren Behandlungslinien und immer mehr Therapieoptionen (oder Kombinationen von solchen), gegen die der Krebs noch keine vollständige Resistenz entwickelt hat, auf ein Wirkstoffspektrum trifft, dessen Zulassungsstatus dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis ebenso wie der aktuellen Behandlungsrealität in Teilen nicht mehr gerecht wird. Eine häufig wiederkehrende Einschränkung ergibt sich speziell bei der Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms hinsichtlich der Art der endokrinen Vortherapie. In der Regel haben sich hier die Behandlungsrealitäten von der Zeit der Planung der Zulassungsstudien bis zur tatsächlich erfolgten Zulassung längst verschoben, weshalb die entsprechenden Zulassungsstudien oftmals nicht alle möglichen (und therapeutisch sinnvollen) Szenarien abdecken können. Die tatsächliche Behandlungsrealität spiegelt sich daher viel exakter in aktuellen Leitlinienempfehlungen wider, die im Bemühen, dem genannten Bedarf und den Patientinnen gerecht zu werden, zunehmend auch Empfehlungen aussprechen, die durch den Zulassungsstatus der empfohlenen	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.

	Therapieoptionen nicht gedeckt sind [9, 10, 13]. Vor diesem Hintergrund kann eine Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs nicht länger vollumfassend beide durch die G-BA-VerfO genannten Kriterien (Zulassung *und* Zweckmäßigkeit) in jedem Fall erfüllen. In Situationen, in denen dieses der Fall ist, sollte daher das durch die AM-NutzenV primär vorgegebene Kriterium der *Zweckmäßigkeit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse* das übergeordnet zu erfüllende sein. <u>Unmittelbarkeit einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen:</u> Das IQWiG bemängelt, dass bei den bei der Auswertung der Studiendaten der Studie PALOMA-3 durchgeführten Subgruppenanalysen für den Faktor vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja/nein) nicht sachgerecht vorgegangen worden sei, da nicht ausschließlich die letzte vorangegangene Therapie der Patientinnen berücksichtigt wurde. Diese Annahme begründet sich aus dem Zulassungstext von Fulvestrant (*„Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen.“*)[41], welcher die Auffassung nahelegen kann, der Einsatz sei nur in einem solchen Fall durch die Zulassung gedeckt. Dem ist zu entgegnen, dass sich der betreffende Wortlaut historisch aus den 2004 für die Zulassung von Fulvestrant herangezogenen Studien erklärt und zwölf Jahre später den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht mehr adäquat widerspiegeln kann. Darüber hinaus hat der G-BA bei der Bestimmung der zVT festgehalten, Fulvestrant sei eine geeignete zVT *„nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung“* [42]. Dieser Wortlaut stützt die Interpretation des pU.	

	Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen sind daher als konform mit der durch den G-BA festgelegten zVT zu sehen; eine Nichtberücksichtigung bei der Nutzenbewertung ist nicht angemessen. Unabhängig von diesem Punkt ist der pU allerdings ohnehin der Überzeugung, dass Fulvestrant für die gesamte Patientinnenpopulation der Studie PALOMA-3 eine zweckmäßige Therapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse darstellt. Um diese Zweckmäßigkeit zu veranschaulichen, sollen im Folgenden zunächst noch einmal die Argumente für den Einsatz nach einer Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren dargestellt werden. <u>Anwendbarkeit von Fulvestrant nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren:</u> Das IQWiG zitiert einen Beschluss der EMA aus dem Jahr 2010, in dem der damals vom Zulassungsinhaber angestrebten Erweiterung des Labels von Fulvestrant auf eine Anwendbarkeit nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren nicht zugestimmt wird. Aus diesem Umstand schließt das IQWiG, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis und die therapeutische Wirksamkeit einer Anwendung unter diesen Voraussetzungen nicht ausreichend durch wissenschaftliche Studien belegt seien. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die Studie CONFIRM, auf deren Grundlage damals die erwähnte Zulassungserweiterung angestrebt wurde, grundsätzlich nicht für den Nachweis einer Wirksamkeit von Fulvestrant nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren geeignet war und somit keine Evidenz für dessen positives Nutzen-Risiko-Profil, jedoch auch keine Evidenz dagegen, lieferte. Es existieren jedoch andere klinische Untersuchungen, die eine solche Wirksamkeit durchaus nahelegen [43-45]. Zulassungstexte können geänderte wissenschaftliche Erkenntnisse und Behandlungsrealitäten anders als z. B. Behandlungsleitlinien	

	nicht in Echtzeit abbilden. Wie bereits im Dossier ausgeführt, bildet der Zulassungstext von Fulvestrant, auf dem die durch den G-BA festgelegte zVT sowie die Argumente des IQWiG basieren, den Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis zum Zeitpunkt der Zulassung, also im Jahr 2004, ab. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vor ca. 15 Jahren die Versorgung von Patientinnen mit ER (bzw. HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs regelhaft mit Tamoxifen erfolgte; die ursprüngliche Zulassung also gar kein anderes Behandlungsszenario berücksichtigen konnte. Mittlerweile setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass das entscheidende Kriterium der Wirksamkeit eine wirksame und kontinuierliche Minderung der Östrogenaktivität ist – und zwar unabhängig vom Wirkmechanismus oder der Sequenz der eingesetzten Substanzen. Aus diesem Blickwinkel gesehen können unter dem Begriff „Antiöstrogene“ des Fulvestrant-Labels Östrogen-Antagonisten wie Tamoxifen oder das verwandte Toremifen verstanden werden; gleichbedeutend aber auch Wirkstoffe wie Anastrozol und Letrozol oder das steroidale Exemestane, die die verminderte Östrogenaktivität am Rezeptor über eine Hemmung der Aromatase erzielen. Entscheidend für die Wirksamkeit ist in beiden Fällen, dass als Folge der Behandlung die Aktivität des Östrogenrezeptors minimiert ist. Diese geänderte Sichtweise, die mittlerweile auch Eingang in die Lehrbücher findet [46], ist auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien abgebildet, die dadurch unter anderem der Entwicklung Rechnung tragen, dass Aromatase-Inhibitoren in der heutigen Behandlungsrealität zunehmend auch in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-) adjuvanten Indikation und in der metastasierten Situation generell als erste Therapielinie eingesetzt werden [10, 47]. Überhaupt lässt sich feststellen, dass die Leitlinien im Zeitverlauf immer mehr davon abweichen, konkrete Sequenzen und Reihenfolgen zu benennen – stattdessen wird die Wichtigkeit patientinnenindividiueller Entscheidungen betont und nur die Prämisse gegeben, dass vorrangig eine endokrin-basierte Therapie in Betracht gezogen werden sollte [9, 12, 13]. In einem durch Herrn Professor Ricardo Felberbaum, Kempten,	

	erstellten pharmakologischen Gutachten wird auf die hohe bzw. erhöhte Oberflächenkonzentration an Östrogenrezeptoren bei einem endokrin-empfindlichen Mammakarzinom, die durch den Liganden Östradiol über verstärke Signalinduktion eine erhöhte Zellteilungsrate der malignen Zellen zur Folge hat, hingewiesen. Eine Blockade dieses Signalweges, eine Störung der Rezeptor-Liganden-Interaktion und damit die Minderung der Zellteilung ist das Ziel der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms, was bei postmenopausalen Frauen durch die Belegung der Östrogenrezeptoren durch einen SERM (Selektive Östrogenrezeptormodulatoren) bzw. durch einen SERD (Selektive Östrogenrezeptordownregulatoren) oder durch eine Blockade der Östrogenproduktion mittels Inhibition der Aromatase erreicht werden kann. Sowohl SERM, SERD, als auch Aromatase-Inhibitoren sind daher als antiöstrogen wirkende Therapeutika, als Antiöstrogene einzustufen und unabhängig von der Reihenfolge ihres Einsatzes als sequentielle Therapiefolge der postmenopausalen Frau wirksam [48]. <u>Real-World-Data aus dem klinischen Versorgungsalltag</u> Zusätzlich zu den bisherigen Ausführungen ist die Frage von sehr hoher Bedeutung, wie Fulvestrant in der klinischen Behandlungsrealität eingesetzt wird. Dazu präsentiert der pU Versorgungsdaten aus zwei Registern – dem Tumorregister Mammakarzinom sowie PRAEGNANT. Das Tumorregister Mammakarzinom ist eine offene, prospektive, multizentrische Kohortenstudie und seit April 2007 aktiv. Es dokumentiert die Behandlungsrealität durch niedergelassene Onkologen und Kliniken in Deutschland. In der vorliegenden Sonderauswertung mit Datenstand 31.10.2016 ist die Behandlungsrealität von	

	(n=420) Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, Her2-negativem Mammakarzinom (Hormontherapien palliativ 1st- bis 3rd-line, Therapiebeginn ab 2012) dargestellt. In der Auswertung wird deutlich, dass nur ein geringer Anteil an Patientinnen mit Fulvestrant-Behandlung eine vorangegangene Therapie mit Tamoxifen oder Toremifen erhielten. Bei den Patientinnen, die beispielsweise Fulvestrant im Rahmen einer endokrinen palliativen 2nd-line Therapie erhielten, lag der Anteil einer Vorbehandlung mit Tamoxifen/Toremifen bei lediglich 56,9%, unmittelbar zuvor Tamoxifen/Toremifen erhielten sogar nur 23,5% der Patientinnen [49]. Diese Ergebnisse werden zusätzlich gestützt durch weitere Analysen aus dem PRAEGNANT Register. Das PRAEGNANT (Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of Oncological Health Care Quality in the Advanced Therapeutic Setting) Studienregister wurde in Deutschland etabliert, um die raschen Entwicklungen in der molekulargenetischen Medizin sowie die Behandlungsrealität von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs abzubilden [50]. Die vorliegende Analyse beinhaltet Ergebnisse zu 958 Patientinnen mit fortgeschrittenem, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom. Unabhängig von den betrachteten Therapielinien wird dabei deutlich, dass Patientinnen, die Fulvestrant erhalten haben, nur in knapp der Hälfte der Fälle eine vorangegangene Therapie mit Tamoxifen erhielten. Davon wiederum wurde nur ein Anteil unmittelbar zuvor mit Tamoxifen behandelt. Die Aromataseinhibitoren besitzen, was die Vortherapie vor dem Einsatz von Fulvestrant angeht, einen hohen Stellenwert [51]. Zusammengefasst wird das folgende Bild mit Blick auf die Behandlungsrealität deutlich: • Tamoxifen (bzw. Toremifen) spielt im klinischen Alltag mit Blick auf die vorangegangene Behandlung bei Fulvestrant nur eine	

	untergeordnete Rolle • Der Anteil an einer *unmittelbar* vorangegangen Behandlung mit Tamoxifen (bzw. Toremifen) besitzt nochmals einen deutlich geringeren Stellenwert. **Vorgeschlagene Änderung:** Berücksichtigung der im Dossier (und in der vorliegenden Stellungnahme nachstehend als Ergänzung) präsentierten Daten aus der Studie PALOMA-3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen der Fragestellung B1. **<u>Fragestellung B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen):</u>**	

S. 50, Z. 24-50	**Kritikpunkte des IQWiG:** *„Der G-BA hat für die Fragestellung B2 als zweckmäßige Vergleichstherapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Alle Patientinnen im Vergleichsarm der Studie PALOMA-3 erhielten jedoch Fulvestrant in Monotherapie (+Goserelin). Die Festlegung einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen Diese Wahlfreiheit ist in der Studie PALOMA-3 nicht gegeben. Auch aktuelle Leitlinien zu Brustkrebs geben keine einheitliche Empfehlung für den Einsatz von Fulvestrant in der vorliegenden Therapiesituation [14-16]. Folglich kann eine Eignung von Fulvestrant als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie daraus nicht abgeleitet werden. Zudem gehen aus den Studienunterlagen keine Hinweise hervor, weshalb Fulvestrant nach Maßgabe des Arztes für alle eingeschlossenen Patientinnen die adäquate endokrine Therapie sein könnte (dies wären z. B. Kontraindikationen gegen Aromatase-Inhibitoren).* *Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der prä- oder perimenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind.* *In der Konsequenz liegt für die Fragestellung B2 keine relevante Studie vor.“* **Anmerkung:** Wie eingehend bereits in einem allgemeinen Punkt dieser Stellungnahme erörtert, wird nach dem heutigen Stand der klinischen Praxis nicht mehr zwischen der künstlich-induzierten und der natürlichen Menopause unterschieden (siehe Abschnitt 0) Die meisten aktuel-	<u>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> *Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):*

	len Leitlinien enthalten den Hinweis auf den Menopausenstatus lediglich noch, um bei initial prä-/perimenopausalen Patientinnen auf die Notwendigkeit der Ausschaltung der Ovarialfunktion zusätzlich zu den ansonsten größtenteils identischen Therapieempfehlungen hinzuweisen. Dies vorausgesetzt, stellt die Therapie mit Fulvestrant auch bei ursprünglich prä-/perimenopausalen Patientinnen eine mögliche und auch nach Maßgabe des Arztes adäquate Option dar. Die Forderung des IQWiG nach einer Auswahlmöglichkeit unter mehreren endokrinen Therapieoptionen für den behandelnden Arzt ist vor dem Hintergrund des nominellen Mangels an für vorbehandelte prä-/perimenopausale Patientinnen im fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankungsstadium <u>zugelassenen</u> Optionen nachvollziehbar, aber in der Praxis im Rahmen klinischer Untersuchungen äußerst schwer umsetzbar. Die einzige praktikable Möglichkeit, die geforderte "Wahlfreiheit" im Rahmen einer Studie umzusetzen, wäre, das Kriterium vor Aufnahme in die Studie anzuwenden und sicherzustellen, dass nur Patientinnen aufgenommen werden, die mit der geplanten Studientherapie nach Maßgabe des jeweils zuständigen Arztes korrekt behandelt werden. Während das Studienprotokoll der Studie PALOMA-3 eine solche Vorgehensweise nicht explizit dokumentiert, bestehen allerdings auch keinerlei Hinweise, dass dieses Vorgehen nicht in adäquatem Maße angewandt wurde. Das grundlegende Problem liegt darin, dass überhaupt keine Medikamente explizit für die in Fragestellung B2 betroffene Patientinnengruppe und Therapiesituation zugelassen sind. Dies begründet sich daraus, dass diese Konstellation bis heute nicht in ausreichendem Maß in klinischen Studien evaluiert wurde – als Konsequenz liegen den nationalen und internationalen Fachgesellschaften zwar Anhaltspunkte vor, aufgrund derer sie in ihren Leitlinien Empfehlungen aussprechen können; diese umfassen jedoch zwangsläufig Optionen, die keine explizite Zulassung haben und werden in der Regel von Hinweisen auf die (nominell) unzureichende Erkenntnis-	In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, darunter in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, wird die Auffassung vertreten, das prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovarektomie 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 Hormonabhängigen 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. b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u>

	lage begleitet. In dieser Situation ist einerseits in gewissem Maße verständlich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie so festgelegt wurde, wie es durch den G-BA erfolgt ist. Allerdings ist auch festzustellen, dass Fulvestrant, insbesondere auch bei Berücksichtigung der Empfehlungen der aktuellen deutschen Leitlinien, zu den in diesem Rahmen explizit empfohlenen Optionen gehört [8, 10] und somit als adäquate „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ angesehen werden kann. Das im Vergleichsarm gegebene Therapieregime (Fulvestrant-Monotherapie) entspricht den Leitlinienempfehlungen zum aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Es ist folglich nicht davon auszugehen, dass die Patientinnen in der Studie PALOMA-3 hinsichtlich des zu erwartenden Therapieerfolgs untertherapiert waren. Bei prämenopausalen Frauen ist laut pharmakologischem Gutachten, um die belegte Wirksamkeit von SERD und Aromatase-Inhibitoren zu gewährleisten, eine Herabsetzung des Östrogenspiegels, z. B. durch die Gabe des GnRH-Analogons Goserelin auf ein postmenopausales Niveau herzustellen. Die unter Goserelin gemessenen Östradiolserumspiegel sind mit denen in der Postmenopause absolut vergleichbar. Die aktuellen Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma geben analoge Empfehlungen für die endokrine Therapie post- und prämenopausaler Frauen. Es werden sowohl die Gabe von Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren, sowie auch Fulvestrant aufgeführt, bei prämenopausalen Frauen unter Hinzugabe von GnRH-Analoga zur Erzielung eines hinsichtlich der Östradiolkonzentrationen postmenopausalen Verhältnissen entsprechenden Zustands [48]. Die bereits beschriebene Auswertung von Versorgungsdaten aus dem Tumorregister Mammakarzinom unterstützt ebenfalls die Feststellung, dass Fulvestrant unabhängig vom Menopausenstatus der Patientinnen in der heutigen Behandlungsrealität eine führende Rolle einnimmt. In der Zweitlinie ist es sowohl bei post- als auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen das am häufigsten eingesetzte endokrine Therapeutikum [49].	*<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u>* 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 Antiöstrogentherapie 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

	Vorgeschlagene Änderung: Grundsätzlicher Verzicht auf die Unterscheidung nach Menopausenstatus bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und daraus folgend keine Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für prä-/perimenopausale bzw. postmenopausale Frauen. Berücksichtigung der im Dossier (und in der vorliegenden Stellungnahme nachstehend als Ergänzung) präsentierten Daten aus der Studie PALOMA-3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen der Fragestellung B.	(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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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.

S. 16, Z. 36 bis S. 17, Z. 3	**Zuordnung eines Teils der Patientinnen der Studie PALOMA-3 zu Anwendungsgebiet A durch das IQWiG** **Kritikpunkt des IQWiG:** (Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen) *„[…] Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie wurden auch in die Studie PALOMA-3 [4-7] eingeschlossen. Diese Studie ist jedoch für die Fragestellung A1 nicht relevant, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.“* (Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä-/perimenopausalen Frauen) *„[…] Von den 3 vom pU in seinem Dossier dargestellten Studien umfasst nur die Studie PALOMA-3 [4-7] prä- oder perimenopausale Frauen in Erstlinientherapie. Der pU schließt die Studie für die hier betrachtete Fragestellung aber nicht in seine Bewertung des Zusatznutzens ein, sondern nur für die Bewertung des Zusatznutzens bei Frauen in Zweitlinientherapie (Fragestellungen B1 und B2, siehe Abschnitte 2.5 und 2.6). Der Zusatznutzen von Palbociclib für prä- oder perimenopausale Frauen in Erstlinientherapie wird vom pU nicht untersucht.“*	

S. 46, Z. 20-26 S. 48, Z. 23-26	(Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen): *„[…] Die Studie PALOMA-3 ist eine doppelblinde RCT, in der Palbociclib+Fulvestrant mit Placebo+Fulvestrant verglichen wurde. In die Studie wurden prä- und postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, sowohl in Erstlinien- als auch in Zweitlinientherapie eingeschlossen.“* **Anmerkung:** Der Einschätzung des IQWiG, die Erstlinienpatientinnen der Studie PALOMA-3 (sowohl postmenopausale als auch prä-/perimenopausale) formal dem Anwendungsgebiet A zuzuordnen, wird nicht gefolgt. Das IQWiG berücksichtigt bei seiner Zuordnung der Patientinnen nicht, dass diese Patientinnen gemäß der Einschlusskriterien der Studie alle während oder spätestens innerhalb von zwölf Monaten nach der adjuvant erfolgten endokrinen Erstbehandlung einen Progress hatten. Ein Blick auf aktuelle Leitlinien im Anwendungsgebiet zeigt klar, dass der Begriff der endokrinen Sensitivität bzw. Resistenz in der Behandlungsrealität mittlerweile eine sehr große Rolle spielt, während das Beharren auf starren Therapielinien nicht mehr zeit- und auch nicht sachgemäß gesehen wird. Diesem Umstand hat auch der G-BA bei Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rechnung getragen und in der Niederschrift festgehalten, dass „die Evidenz für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist“ [42]. Die Wahl der nächsten (endokrinen) Therapie hängt entscheidend von den bereits zuvor erfolgten und der Art der Resistenz (primär oder sekundär) ab [13]. Nach diesen Kriterien stehen die vom IQWiG der Fragestellung A zugeordneten Patientinnen aus PALOMA-3 dem Teilanwendungsgebiet B eindeutig näher als Teilanwendungsgebiet A. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet B für Patientinnen be-	

	stimmt, die eine vorangegangene Therapie erhalten haben – dieses Kriterium erfüllen alle Patientinnen aus PALOMA-3. **Vorgeschlagene Änderung:** Berücksichtigung aller in die Studie PALOMA-3 erfassten Patientinnen bei der Beurteilung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B.	

	Zusätzliche Analysen: Um das im Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib gezeigte Bild zur Evidenzlage im Anwendungsgebiet B präsentierte Bild noch aussagekräftiger zu gestalten und die Ergebnisse auf eine noch breitere Basis zu stellen, werden im Folgenden weitere Daten und zusätzliche Analysen präsentiert [52]. **Zur Endpunktkategorie Morbidität:** Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Zusätzlich zu den im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden für die vorliegende Stellungnahme entsprechende Subgruppenanalysen für den wichtigen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie durchgeführt. Diese werden nachfolgend zur weiteren Unterstützung der äußerst positiven Daten aus dem Dossier präsentiert.	Zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie 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.

Tabelle 5: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**	**Menopausaler Status zu Studienbeginn**
Gesamtpopulation							
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,2213	**0,0610**	0,2328	0,8605	0,9287	0,6348	0,7652
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,3395	0,4091	**0,0651**	0,6067	0,3349	0,9723	0,9229
Postmenopausale Patientinnen							
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**0,1716**	**0,1120**	0,4000	0,7970	0,3211	0,6368	Nicht zutreffend
Zeit bis zur	0,3375	0,4054	**0,0926**	0,2692	0,5174	0,7831	Nicht

ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie							zutreffend
Prä-/perimenopausale Patientinnen							
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Nicht zutreffend	0,3581	**0,1944**	0,8375	**0,1270**	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	Nicht zutreffend	0,8788	0,3797	0,3983	0,4530	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; OS: Gesamtüberleben							

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gibt es sieben Hinweise auf Effektmodifikationen, Belege für Effektmodifikationen gibt es keine. Die Effektschätzer sind in allen Subgruppen gleichgerichtet. Lediglich die Kategorie Asien-Pazifik der Subgruppe Region weist entgegengesetzte, aber statistisch nicht signifikante Effektschätzer auf. Von relevanten Effektmodifikationen wird daher nicht ausgegangen. Die einzelnen Analysen werden jedoch der Vollständigkeit halber im Anhang in Tabelle 17 bis Tabelle 19 dargestellt. Analog zum Dossier werden, unabhängig von einem Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation, zusätzlich auch die Subgruppenergebnisse nach „Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen“ dargestellt.

	<u>Zusätzliche Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)</u> Um den mittels der patientenberichteten Fragebögen erhobenen positiven Effekten von Palbociclib+Fulvestrant auf die Symptomatik der Patientinnen noch mehr Gewicht zu verleihen, werden nachfolgend weitere Auswertungen der Symptomskalen als TTD-Analyse mit einer gegenüber dem Dossier alternativen (und nach Überzeugung des pU die Patientenrelevanz noch stärker hervorhebenden) Operationalisierung als Sensitivitätsanalyse präsentiert (vgl. auch [2]). Betrachtet wird hierbei die klinisch signifikante Abnahme des Scores um die minimale klinisch relevante Differenz (≥10 Punkte) zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus.	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.

Tabelle 6: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/335 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/166 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Fatigue	97/ 335 (29,0) NE [NE; NE]	57/ 166 (34,3) NE [NE; NE]	0,76 [0,55; 1,06]; 0,0586
Übelkeit und Erbrechen	57/335 (17,0) NE [9,0; NE]	31/166 (18,7) NE [NE; NE]	0,79 [0,51; 1,23]; 0,1494
Schmerz	54/335 (16,1) NE [NE; NE]	46/166 (27,7) NE [NE; NE]	0,48 [0,32; 0,71]; 0,0001
Dyspnoe	56/335 (16,7) NE [NE; NE]	30/166 (18,1) NE [NE; NE]	0,81 [0,52; 1,27]; 0,1803
Schlaflosigkeit	60/335 (17,9) NE [NE; NE]	27/166 (16,3) NE [NE; NE]	0,96 [0,61; 1,52]; 0,4455
Appetitlosigkeit	64/335 (19,1) NE	34/166 (20,5) 8,7	0,76 [0,50; 1,16]; 0,1076

	[9,0; NE]	[8,7; NE]	
Vers-topfung	59/335 (17,6) NE [NE; NE]	29/166 (17,5) 12,0 [NE; NE]	0,88 [0,56; 1,38]; 0,2965
Diarrhö	34/335 (10,1) 12,3 [NE; NE]	23/166 (13,9) NE [NE; NE]	0,59 [0,35; 1,01]; 0,0258
Finanzielle Schwie-rigkeiten	33/335 (9,9) NE [10,2; NE]	20/166 (12,0) NE [NE; NE]	0,69 [0,40; 1,21]; 0,0975

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: KI nach Brookmeyer and Crowley, einseitiger p-Wert der unstratifizierten Analysen
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht;

Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) zeigen sich in allen Symptomskalen numerische Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Bei den Skalen Schmerz und Diarrhö ist der beobachtete Effekt statistisch signifikant (auf Basis des einseitigen p-Wertes), bei der Skala Schmerz darüber hinaus auch hinreichend deutlich, um daraus einen Vorteil im Sinne eines Zusatznutzens ableiten zu können (HR [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; p=0,0001).

Tabelle 7: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/335 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/166 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	69/335 (20,6) NE [NE; NE]	27/166 (16,3) NE [NE; NE]	1,10 [0,70; 1,72]; 0,6673
Symptome im Brustbereich	26/335 (7,8) NE [NE; NE]	15/166 (9) NE [NE; NE]	0,75 [0,39; 1,41]; 0,1845
Symptome im Armbereich	60/335 (17,9) NE [NE; NE]	32/166 (19,3) NE [NE; NE]	0,81 [0,53; 1,25]; 0,1745
Belastung durch Haarausfall[c]	21/335 (6,3) NE [NE; NE]	7/166 (4,2) NE [NE; NE]	1,83 [0,78; 4,30]; 0,9194

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: KI nach Brookmeyer and Crowley, einseitiger p-Wert der unstratifizierten Analysen
c: die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht;

	Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. **Diskussion** Um eine direkte Einschätzung der Symptomatik unter den beiden verglichenen Therapieoptionen von Patienten zu erhalten, wurden in der Studie PALOMA-3 der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 und das zugehörige brustkrebsspezifische Modul EORTC QLQ-BR23 als patientenberichtete Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität, aber auch der Belastung der Patientinnen durch krankheitsspezifische Symptomatiken, herangezogen. Bei der Auswertung der Studienergebnisse im Dossier zeigten sich hinsichtlich der Symptomatiken (Endpunktkategorie Morbidität) überwiegend Effekte zugunsten der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, die in der Summe die Ableitung eines geringen Zusatznutzens rechtfertigten. In der Mehrzahl der ausgewerteten Skalen erreichten diese Effekte jedoch keine statistische Signifikanz, obwohl viele davon einen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant dokumentierten [37]. Um diese bereits im Dossier gezeigten Schlussfolgerungen zu unterstützen und auf ein breiteres Fundament zu stellen, legt der pU hier eine zusätzliche Auswertung der zugrundeliegenden Studiendaten vor. Hierfür wurde die Operationalisierung gegenüber der im Dossier dargestellten modifiziert, indem für die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD-Analyse) nur diejenigen Fälle berücksichtigt wurden, bei denen die Verschlechterung auch von Dauer war, sprich, die zu einer oder mehr Visiten nach Baseline eine klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte aufwiesen und die später zu keinem Zeitpunkt mehr wieder eine Zunahme über	Die Symptomatik wurde in der Studie PALOMA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen 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 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

	den Wert zu Baseline hinaus erlangten. Die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt in der modifizierten Operationalisierung der TTD in allen Symptomskalen numerische Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Wie im Dossier ist der beobachtete Effekt in der Skala Schmerz statistisch signifikant. Anders als bei der im Dossier gewählten Operationalisierung gibt es nun zudem auch einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant in der Skala Diarrhö. Die Symptomskalen des brustkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zeigen in der modifizierten Operationalisierung der TTD sämtlich keinen statistisch signifikanten Vorteil für einen der beiden Behandlungsarme. Zwei der Skalen (Symptome im Brustbereich bzw. Symptome im Armbereich) zeigen einen leichten numerischen Vorteil für die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, die anderen beiden (Nebenwirkungen der systemischen Therapie bzw. Belastung durch Haarausfall) hingegen einen leichten numerischen Nachteil. Der Vorteil für Placebo+Fulvestrant gegenüber Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich der Skala Belastung durch Haarausfall wies mit der im Dossier gewählten Operationalisierung noch statistische Signifikanz auf – ein Indiz dafür, dass die meisten Verschlechterungen in diesem Punkt nur von vorübergehender Dauer waren. In der Gesamtschau unterstreichen die Auswertungen der Resultate zur Symptomatik aus beiden Fragebögen mit der neuen Operationalisierung, welche den Fokus deutlicher auf dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patientinnen legt, voll und ganz die bereits im Dossier gezogene Schlussfolgerung auf einen Zusatznutzen von mindestens geringem Ausmaß für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts Symptomatik anhand PRO. **<u>Zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>**	von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bezüglich der Veränderung der Symptomatik nicht belegt. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten zusätzlichen Responderanaly-

	Um den mittels der patientenberichteten Fragebögen erhobenen positiven Effekten von Palbociclib+Fulvestrant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen noch mehr Gewicht zu verleihen, werden analog zur Auswertung der Symptomskalen nachfolgend weitere Auswertungen des Gesamtscores und der verschiedenen Funktionsskalen ebenfalls als TTD-Analyse mit einer gegenüber dem Dossier alternativen (und nach Überzeugung des pU die Patientenrelevanz noch stärker hervorhebenden) Operationalisierung als Sensitivitätsanalyse präsentiert (vgl. auch [2]). Betrachtet wird hierbei die klinisch signifikante Abnahme des Scores um die minimale klinisch relevante Differenz (≥10 Punkte) zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus. <u>Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Ge-</u>	sen zu den Funktionsskalen von EORTC-QLQ-C30 und –BR23 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.

sundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Tabelle 8: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Globaler Gesundheitsstatus		
Anzahl Ereignisse n (%)	80 (23,9)	52 (31,3)
Unstratifizierte Analyse		
HR[a]	0,64	
[95%-KI]	[0,45; 0,91]	
p-Wert (Log-Rank Test) [b]	0,0065	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[c] [95%-KI][d]	NE [NE; NE]	NE [5,7; NE]

a: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant

b: einseitiger p-Wert

c: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage

d: nach Brookmeyer and Crowley

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Ab-

	nahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) zeigt sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,64 [0,45; 0,91]; p=0,0065). Dies entspricht einer 36%igen Reduktion des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus. <u>Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</u>	

Tabelle 9: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/335 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/166 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Rollenfunktion	90/335 (26,9) NE [10,2; NE]	48/166 (28,9) NE [NE; NE]	0,84 [0,59; 1,19]; 0,1676
Körperliche Funktion	56/335 (16,7) NE [NE; NE]	30/166 (18,1) NE [NE; NE]	0,80 [0,52; 1,26]; 0,1687
Emotionale Funktion	47/335 (14,0) NE [10,2; NE]	39/166 (23,5) NE [NE; NE]	0,50 [0,32; 0,76] 0,0005
Kognitive Funktion	70/335 (20,9) NE [NE; NE]	50/166 (30,1) 6,8 [6,5; NE]	0,57 [0,40; 0,82] 0,0012
Soziale Funktion	78/335 (23,3) NE [NE; NE]	35/166 (21,1) NE [NE; NE]	1,01 [0,67; 1,50] 0,5195

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: KI nach Brookmeyer and Crowley, einseitiger p-Wert der unstratifizierten Analysen
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht;

	Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) zeigen sich in allen Skalen bis auf die Skala Soziale Funktion numerische Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Bei den Skalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion ist der beobachtete Effekt zudem auch statistisch signifikant (auf Basis des einseitigen p-Wertes): Emotionale Funktion HR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; p=0,0005; Kognitive Funktion HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,82]; p=0,0012. <u>Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</u> Tabelle 10: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funkti-	

onsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/335 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/166 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Körperbild	50/335 (14,9) NE [NE; NE]	33/166 (19,9) NE [NE; NE]	0,67 [0,43; 1,03]; 0,0344
Sexuelle Aktivität	53/335 (15,8) NE [NE; NE]	22/166 (13,3) 8,7 [8,7; NE]	1,13 [0,69; 1,86]; 0,6788
Freude an Sex	28/335 (8,4) NE [8,5; NE]	7/166 (4,2) NE [NE; NE]	2,29 [1,00; 5,25]; 0,9782
Zukunftsperspektive	38/335 (11,3) NE [NE; NE]	28/166 (16,9) NE [NE; NE]	0,59 [0,36; 0,97]; 0,0170

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: KI nach Brookmeyer and Crowley, einseitiger p-Wert der unstratifizierten Analysen
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht

Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline ohne spätere Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus) zeigt sich bei der Skala Zukunftsperspektive ein statistisch signifikanter

	(auf Basis des einseitigen p-Wertes) Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97]; p=0,0170). **Diskussion** Um eine direkte Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter den beiden verglichenen Therapieoptionen von Patienten zu erhalten, wurden in der Studie PALOMA-3 der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 und das zugehörige brustkrebsspezifische Modul EORTC QLQ-BR23 als patientenberichtete Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen. Bei der Auswertung der Studienergebnisse im Dossier zeigten sich hinsichtlich der Lebensqualität überwiegend Effekte zugunsten der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, die in der Summe jeweils die Ableitung eines geringen Zusatznutzens rechtfertigten. In der Mehrzahl der ausgewerteten Skalen erreichten diese Effekte jedoch keine statistische Signifikanz, obwohl viele davon einen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant dokumentierten [37]. Um diese bereits im Dossier gezeigten Schlussfolgerungen zu unterstützen und auf ein breiteres Fundament zu stellen, legt der pU hier eine zusätzliche Auswertung der zugrundeliegenden Studiendaten vor. Hierfür wurde die Operationalisierung gegenüber der im Dossier dargestellten modifiziert, indem für die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD-Analyse) nur diejenigen Fälle berücksichtigt wurden, bei denen die Verschlechterung auch von Dauer war, sprich, die zu einer oder mehr Visiten nach Baseline eine klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte aufwiesen und die später zu keinem Zeitpunkt mehr wieder eine Zunahme über den Wert zu Baseline hinaus erlangten.	<u>Lebensqualität</u> Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PALOMA-3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen 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.

	Auch bei den Auswertungen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der modifizierten Operationalisierung der TTD zeigt sich der bereits bei der Symptomatik beobachtete Trend. Mit der im Dossier gewählten Operationalisierung konnten in der Gesamtauswertung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) und in den einzelnen Funktionsskalen (bis auf die Skala Körperliche Funktion) sämtlich Vorteile zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant beobachtet werden, die aber alle mit Ausnahme der Skala Emotionale Funktion statistisch nicht signifikant waren. Mittels der alternativen Operationalisierung lässt sich der statistisch signifikante Effekt bei der Emotionalen Funktion bestätigen; zudem ergeben sich weitere statistisch signifikante Effekte in der Skala Kognitive Funktion und auch beim Globalen Gesundheitsstatus. Lediglich in der Skala Soziale Funktion lässt sich nun kein Vorteil für einen der beiden Behandlungsarme erkennen; alle weiteren Skalen zeigen einen zumindest numerischen Vorteil für die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Die Auswertung des EORTC QLQ-BR23 ergibt mittels der modifizierten Operationalisierung der TTD nun in einer der vier Funktionsskalen (Zukunftsperspektive) einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant; die Resultate der drei anderen Skalen (Körperbild, Sexuelle Aktivität bzw. Freude an Sex) sind nicht signifikant – im Gegensatz zu den Auswertungen mit der im Dossier gewählten Operationalisierung, bei der lediglich das Resultat der Skala Freude an Sex statistisch signifikant ausfiel – und zwar hinsichtlich eines geringeren Nutzens der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Es bleibt festzuhalten, dass auch die Resultate zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich mittels der neuen Operationalisierung aus den beiden Fragebögen ergeben, die im Dossier gezogene Ableitung eines Zusatznutzens von mindestens geringem Ausmaß für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant in diesem Endpunkt voll und ganz bekräftigen.	

Patientenberichtete Endpunkte – ergänzende Darstellung zu den Rücklaufquoten

Da die Darstellung der Rücklaufquoten im Anwendungsgebiet A vom IQWiG kritisiert wurde, wird im Folgenden den dort kritisierten Punkten hier begegnet.

Die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 gelten jeweils als für eine Auswertung hinreichend beantwortet, wenn jeweils mehr als die Hälfte der Fragen beantwortet wurden [53].

Im Folgenden sollen die Rücklaufquoten, bezogen auf das ITT-Analysis-Set, genauer erläutert werden. Im Folgenden finden sich Tabellen zu den Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 in der Gesamtpopulation. Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 sowie beider Fragebögen in einzelnen Subpopulationen können dem Anhang (Tabelle 20 bis Tabelle 26) entnommen werden.

Tabelle 11: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Patientinnen, die alle	Placebo+ Fulvestrant N=174	Patientinnen, die alle

	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Fragen beantwortet haben n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Fragen beantwortet haben n (%)
Baseline	335 (100)	321 (95,8)	166 (100)	159 (95,8)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	309 (93,9)	164 (98,8)	152 (92,7)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	268 (94,0)	125 (75,3)	116 (92,8)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	260 (94,5)	108 (65,1)	101 (93,5)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	161 (94,7)	59 (35,5)	54 (91,5)
Zyklus 8 Tag 1	88 (26,3)	87 (98,9)	24 (14,5)	21 (87,5)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	29 (90,6)	9 (5,4)	8 (88,9)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	7 (87,5)	1 (0,6)	0
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	0
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	69 (78,4)

N_t: Patientinnen des PRO-Analyse-Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt unter Behandlung bzw. bei Behandlungsende

In der Studie PALOMA-3 wurde a priori ein PRO-Analysis-Set definiert, das zur Evaluation der patientenberichteten Endpunkte (PRO) herangezogen wurde. Das PRO-Analysis-Set entspricht dem ITT-Analysis-Set mit der Einschränkung, dass für den verwendeten Fragebogen mindestens eine gültige Antwort zu Baseline und eine weitere Antwort nach Behandlungsbeginn vorliegen müssen [53]. Da ein Behandlungseffekt auch nur für diese Patientinnen berechenbar ist, bedeutet dies keine Einschränkung der Anzahl Patientinnen, die zur Analyse herangezogen werden können. Das PRO-Analysis-Set umfasst für die Gesamtpopulation im Behandlungsarm mit Palbociclib 335 von 347 Patientinnen des ITT-Analyse-Sets (96,5%), im Vergleichsarm 166 von 174 Patientinnen (95,4%).

Es liegen Informationen darüber vor [52], wie viele Patientinnen alle Fragen des EORTC QLQ-C30 beantwortet haben. Da der Fragebo-

	gen bereits bei vorliegenden Antworten zu mehr als der Hälfte der Fragen der jeweiligen (Sub-) Skala als hinreichend beantwortet gilt [53] ist plausibel, dass der Anteil der Patientinnen mit hinreichender Beantwortung des EORTC QLQ-C30 mindestens so hoch ist wie der der Patientinnen mit vollständig beantwortetem EORTC QLQ-C30, ggf. sogar höher. Bezogen auf das PRO-Analysis-Set liegen zu allen Zeitpunkten unter Behandlung Quoten der vollständig beantworteten Fragen des EORTC QLQ-C30 von über 80% vor. Bei Behandlungsende liegt die Quote der vollständig beantworteten Fragen des EORTC QLQ-C30 im Palbociclib-Arm über 80. Im Vergleichsarm liegt sie geringfügig darunter, ist jedoch mit 78,4% noch ausreichend hoch. Da es hinreichend ist mehr als die Hälfte der Fragen zu beantworten, liegen die tatsächlichen Rücklaufquoten mindestens so hoch wie die Quoten der vollständig beantworteten Fragen des EORTC QLQ-C30. Bezieht man die Anzahlen der Patientinnen mit vollständig beantwortetem EORTC QLQ-C30 auf das PRO-Analysis-Set zum jeweiligen Zeitpunkt zuzüglich der Differenz bei Baseline zum ITT-Analysis-Set (347-335=12 Patientinnen unter Palbociclib, 174-166=8 Patientinnen im Vergleichsarm) liegen die Rücklaufquoten bis einschließlich Zyklus 6 weiterhin über 80%. Dies entspricht einer Abschätzung der minimal möglichen Rücklaufquoten. Nimmt man diese Abschätzung für das Behandlungsende vor, so liegen die Rücklaufquoten dennoch über 70%. Bezieht man die tatsächliche Anzahl hinreichend beantworteter Fragebögen mit in diese Abschätzung ein, so kommt man im Palbociclib-Arm z. B. für den Globalen Gesundheitsstatus (vgl. Tabelle 14.5.1.1.2.1 des Clinical Study Report (CSR)) auf eine minimal mögliche Rücklaufquote von 76% (82 Patientinnen mit Bewertung des Globalen Gesundheitsstatus/96 Patienten im PRO-Analysis-Set zu Behandlungsende zuzüglich 12 Patientinnen aus der Differenz zum ITT-Analysis-Set), im Vergleichsarm auf eine minimal mögliche Rücklaufquote von 79%. Da diese Angaben jeweils nur eine Abschätzung der minimal mögli-	

	chen Rücklaufquoten darstellen, ist anzunehmen, dass die tatsächlichen Rücklaufquoten noch höher liegen. Mit dieser Abschätzung der minimal möglichen Rücklaufquoten sind hinreichend hohe Rücklaufquoten von durchgängig über 70%, bezogen auf das ITT-Analysis-Set, bei allen Skalen des EORTC QLQ-C30 festzustellen. Die Analysen des EORTC QLQ-C30 sind also valide, die Ergebnissicherheit lässt eine adäquate Bewertung der Resultate zu. Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 sowie die Rücklaufquoten beider Fragebögen für die Subpopulationen postmenopausale Patientinnen, prä-/perimenopausale Patientinnen, postmenopausale Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen sind vergleichbar. Zumeist liegen die Rücklaufquoten über 80%, in Einzelfällen geringfügig darunter – jedoch für alle relevanten Zeitpunkte über den vom IQWiG geforderten 70%. Geringfügige Abweichungen ergeben sich nur in Behandlungszyklen, die erst wenige Patientinnen erreicht hatten. Die Tabellen und weitere Erläuterungen finden sich im Anhang (Tabelle 20 bis Tabelle 26).	
	<u>Zur Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse:</u> <u>UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4</u> Zusätzlich zu den im Dossier dargestellten Analysen der UE von besonderem Interesse werden in der nachfolgenden Analyse (Tabelle 27, Tabelle 29 und Tabelle 31) speziell diejenigen UE von	*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.

	besonderem Interesse betrachtet, deren Schweregrad gemäß CTCAE mit Grad 3 oder 4 beurteilt wurde. Ergebnisse bezogen auf die **Gesamtpopulation**: Tabelle 27 im Anhang. Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 ergaben sich in der Studie PALOMA-3 in der Gesamtpopulation bei folgenden UE keine statistisch signifikanten Unterschiede: Anämie, Thrombozytopenie, Febrile Neutropenie, Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen allgemein und Infektionen der oberen Atemwege. Bei folgenden UE von besonderem Interesse traten in keinem der Behandlungsarme Fälle vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf: Asthenie, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Haarausfall und Influenza. Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zeigten sich bei Neutropenie (167/48,4% Ereignisse im Palbociclib+Fulvestrant-Arm; keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 167,50 [10,50; 2672,90]; p=0,0003), Leukopenie (47/13,6% Ereignisse im Palbociclib+Fulvestrant-Arm; keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 47,50 [2,95; 765,94]; p=0,0065) und Verminderte Leukozytenzahl (41/11,9% Ereignisse im Palbociclib+Fulvestrant-Arm; 1/0,6% Ereignis im Vergleichsarm; HR [95%-	*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 Ereignisse 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[32]). Die Übertragbarkeit und Bedeutung dieses

[32] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 116

	KI]: 21,48 [2,96; 156,15]; p<0,0001). Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant wurden nicht beobachtet. Ergebnisse bezogen auf **postmenopausale Patientinnen**: Tabelle 29 im Anhang. Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bestätigen die Resultate der postmenopausalen Patientinnen in der Studie PALOMA-3 diejenigen der Gesamtpopulation. Ergebnisse bezogen auf **prä-/perimenopausale Patientinnen**: Tabelle 31 im Anhang. Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bestätigen die Resultate der prä-/perimenopausalen Patientinnen in der Studie PALOMA-3 auf numerischer Ebene diejenigen der Gesamtpopulation. Statistisch signifikant war hier nur noch das Resultat zum Auftreten von Neutropenien. **Diskussion** Jede systemische Therapie bringt charakteristische Nebenwirkungen mit sich, die sich aus dem Wirkmechanismus des eingesetzten Arzneimittels ergeben. Damit ein neues Arzneimittel als „sicher“ in der Anwendung gelten kann, muss es eine Reihe von Kriterien erfüllen, zu deren wichtigsten gehört, dass das begleitende Nebenwirkungsprofil gut charakterisiert ist und standardisierte Maßnahmen beschrieben werden, durch die der behandelnde Arzt auftretende Nebenwirkungen gut kontrollieren und gegensteuern kann.	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[33]. 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.

[33] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

	Bei der statistischen Aufarbeitung der in der Studie PALOMA-3 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde, wie im Dossier beschrieben, hinsichtlich der Endpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund UE generell nur eine sehr geringe Anzahl an Fällen verzeichnet; entsprechend ließ sich für keinen der Behandlungsarme ein relevanter Vorteil ableiten. Bei den Endpunkten UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und UE von besonderem Interesse ergab sich allerdings in der Gesamtsumme jeweils ein statistisch signifikantes Resultat zuungunsten der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant, woraus sich in der Gesamtschau auch ein geringerer Nutzen im gesamten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergab. Dieses negative Bild ließ sich jedoch bereits im Rahmen des Dossiers durch eine differenzierte Betrachtung weitgehend relativieren: So zeigte zum einen die Mehrzahl der UE von besonderem Interesse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, die meisten der UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Ergebnis betrafen wiederum nicht unmittelbar für die Patientin wahrnehmbare Laborparameter (Blutwerte) der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden aber in der Regel für einen Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Zum anderen konnte in einer nachgeschalteten Analyse, in der die UE vom Grad 3 oder 4, die als nicht durch die Patientin spür- oder wahrnehmbar eingeschätzten Laborparameter von den übrigen UE vom Grad 3 oder 4 differenziert wurden, gezeigt werden, dass sich nun ein in beiden Behandlungsgruppen vergleichbares Bild ergab. Allerdings blieb auch bei einigen als für die Patientin spürbar einzustufenden UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant, was dazu führte, dass der geringere Nutzen in der Gesamtschau erhalten blieb. Es sei allerdings nochmals betont, dass die betreffenden UE (Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag) sämtlich im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen umfassten. Bei diesen ist davon auszugehen, dass ein behandelnder Arzt im Umgang mit ihnen	

	einen hohen Erfahrungswert besitzt und somit den betroffenen Patientinnen ein Höchstmaß an Kontrolle garantieren kann. Daher ist die Gefahr einer nachhaltigen signifikanten Beeinflussung der Lebensumstände der Patientinnen durch diese UE gering. Um diese Aussage zu untermauern, wäre es allerdings naheliegend, die UE von besonderem Interesse speziell auch unter dem Gesichtspunkt des Schweregrades der zugehörigen Ereignisse differenziert zu betrachten. Deshalb wurde für die hier vorliegende Analyse nun noch eine weitere Differenzierung vorgenommen und speziell die Fälle von UE von besonderem Interesse betrachtet, welche als CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft worden waren (Tabelle 27). Im Vergleich mit den im Dossier präsentierten Analysen (Berücksichtigung aller CTCAE-Grade) zeigt sich hier, dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in dieser Auswertung nur noch hinsichtlich dreier UE mit besonderem Interesse bestehen: Neutropenie, Leukopenie bzw. verminderte Leukozytenzahl. Bei allen dreien fällt der Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant aus; alle drei gehören jedoch in die Kategorie „nicht unmittelbar für die Patientin wahrnehmbare Laborparameter (Blutwerte) der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Diese lassen sich als durch den spezifischen Wirkmechanismus von Palbociclib verursacht erklären und müssen bei der Beurteilung ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung unbedingt differenziert von beobachteten ähnlichen Effekten andersartiger systemischer Krebstherapeutika (z. B. Chemotherapeutika) betrachtet werden – wie im Rahmen des Dossiers bereits ausführlich erläutert. Insbesondere die Beobachtung, dass das statistisch häufigere Auftreten dieser Nebenwirkungen unter Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant in keinster Weise mit einem vergleichbar häufigeren Auftreten von Infektionen, febrilen Neutropenien oder dadurch verursachten Studienabbrüchen einherging und die Lebensqualität der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie nachweislich sogar besser war als im Vergleichsarm, ist ein sehr wichtiges Argument dafür, in der Gesamtschau des End-	

	punkts Unerwünschte Ereignisse zwar einen geringeren Nutzen festzustellen; mangels echter klinischer Konsequenzen für die Patientinnen besteht allerdings kein Grund, die hinsichtlich vieler Wirksamkeitsendpunkte nachgewiesene Überlegenheit von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im Hinblick auf diesen Nachteil zu relativieren. Die Resultate der vorliegenden Auswertung unterstützen diese Argumentation. Auch bei separater Betrachtung der Teilpopulationen postmenopausale bzw. prä-/perimenopausale Patientinnen ergibt sich das gleiche Bild: Statistisch signifikante Resultate ergeben sich nur noch hinsichtlich Neutropenie, Leukopenie bzw. verminderter Leukozytenzahl; bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigen die Ergebnisse zu Leukopenie bzw. verminderter Leukozytenzahl, mutmaßlich aufgrund der geringen Fallzahl, nur noch einen numerischen Trend, der nicht statistisch signifikant ist und es bleibt lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Neutropenien (Tabelle 29 und Tabelle 31). Der positive Gesamteffekt von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ist somit über alle Teilpopulationen hinweg nachweisbar. **Ergänzte Analysen zu häufigen (≥10% in einem der Behandlungsarme) Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse** Für folgende, im Dossier nicht dargestellte, häufige UE von besonderem Interesse werden im Folgenden Time-to-Event-Analysen dargestellt: • Obstipation • Verminderte Neutrophilenzahl	Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse ist zu berücksichtigen, dass die im Dossier vorgelegten Daten zu häufigen unerwünschten Ereignisse 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.

- Schmerz in einer Extremität
- Husten
- Hitzewallung

Zudem werden Time-to-Event-Analysen zu Ereignissen der Systemorganklassen (SOC) Augenerkrankungen und Herzerkrankungen dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse für ergänzte UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Augenerkrankungen			
Augen-erkrankungen (SOC)	59 (17,1) NE [NE; NE]	16 (9,3) NE [NE; NE]	1,91 [1,10; 3,33]; 0,0192
Herzerkrankungen			
Herz-erkrankungen (SOC)	14 (4,1) NE [NE; NE]	6 (3,5) NE [NE; NE]	1,15 [0,44; 3,00]; 0,7703
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Obstipation	58 (16,8) NE [NE; NE]	24 (14,0) NE [NE; NE]	1,21[0,75; 1,95]; 0,4272
Untersuchungen			

Verminderte Neutrophilen-zahl	73 (21,2) NE [NE; NE]	3 (1,7) NE [NE; NE]	13,63 [4,30; 43,27]; <0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Schmerz in einer Extre-mität	34 (9,9) NE [NE; NE]	19 (11,0) NE [NE; NE]	0,86 [0,49; 1,51]; 0,6081
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	45 (13,0) NE [10,7; NE]	18 (10,5) NE [NE; NE]	1,25 [0,72; 2,16]; 0,4214
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	51 (14,8) NE [NE; NE]	28 (16,3) NE [NE; NE]	0,87 [0,55; 1,38]; 0,5444

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht; SOC: System Organ Class

Statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib liegen bei Augenerkrankungen (SOC) (HR [95%-KI]: 1,91 [1,10; 3,33]; p=0,0192) und Verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 13,63 [4,30; 43,27]; p<0,0001) vor.

Lediglich der Effekt bei Verminderter Neutrophilenzahl ist fazitrerelvant. Da die Verminderte Neutrophilenzahl der im Dossier betrachteten Neutropenie entspricht, ändert sich hierdurch die Einschätzung des Sicherheitsprofils nicht. Bei der Betrachtung der nach Menopausenstatus getrennten Populationen zeigt sich ein analoges

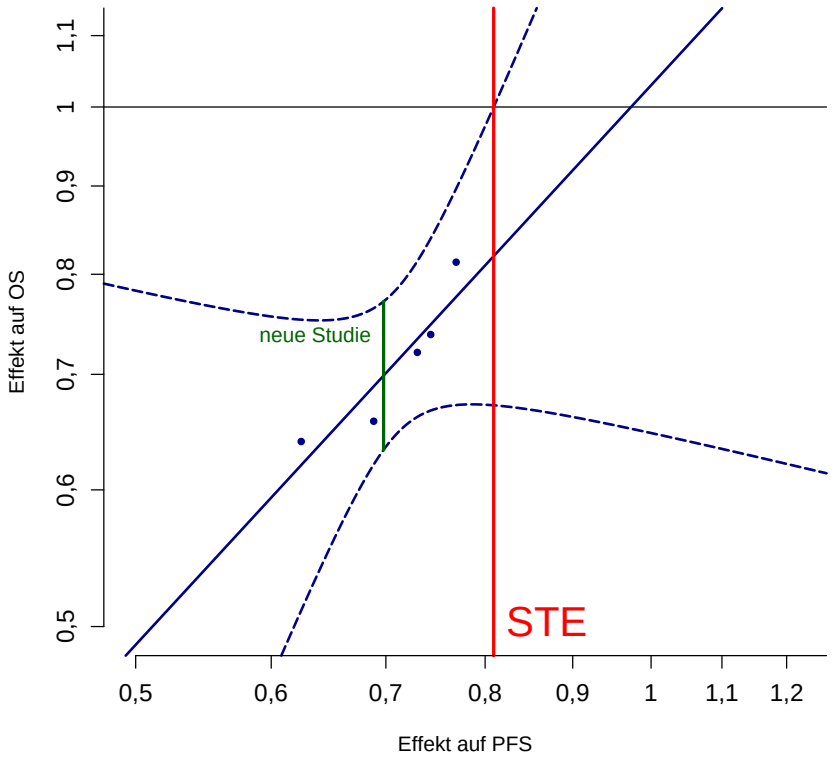
	Bild (Tabelle 30, [52]). **<u>Weitere populationsbezogene Auswertungen der Studie PALOMA-3</u>** <u>Patientinnen-Subset vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja) der postmenopausalen Patientinnen</u> In den vorstehenden Punkten erörtert der pU, warum das Kriterium	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

	der vorangegangen Therapie mit einem Antiöstrogen zum einen Interpretationsspielraum zulässt, zum anderen nicht mehr sach- und zeitgerecht ist und dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspricht. Um für den Fall, dass den vorgebrachten Argumenten nicht gefolgt wird, dennoch eine Datenbasis für die Bewertung zu haben, wird im Anhang (Tabelle 32) für die genannte Patientinnenpopulation eine Übersicht über die Resultate zum Zusatznutzen auf Endpunktebene gegeben. Die zugehörigen Subgruppenergebnisse (Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen) wurden bereits umfassend im Dossier dargestellt. Mit Blick auf die dargestellten Ergebnisse werden zwei Aspekte deutlich: 1. Es ist hervorzuheben, dass die für die Teilpopulation dargestellten Ergebnisse umfassend konsistent mit denen der Gesamtpopulation sind (vgl. Dossier). Es ist lediglich eine leicht erhöhte Unschärfe der Resultate erkennbar, die sich auf die kleine Stichprobengröße zurückführen lässt. 2. An den Kernaussagen im Rahmen der Ableitung des Zusatznutzens würde sich weiterhin nichts ändern, sollte man das Augenmerk ausschließlich auf die Teilpopulation lenken. **Prä-/perimenopausale Patientinnen** Aus dem gleichen Grund wie bei der vorangegangenen populationsbasierten Zusatzauswertung wird im Anhang (Tabelle 33) für die prä-/perimenopausalen Patientinnen innerhalb der Studie PALOMA-3 die Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene präsentiert. Auch in dieser Auswertung ergibt sich ein mit dem Resultat der Gesamtpopulation konsistentes Bild, das lediglich aufgrund der geringeren Stichprobengröße geringfügig unschärfer ausfällt.	

	5.Verwendung von Surrogatendpunkten: STE-Analyse **<u>Einführung</u>** In den Phase-II und –III-Studien zu Palbociclib ist PFS stets der primäre Endpunkt gewesen. Dieser wurde in den Studien PALOMA-1, -2 und -3 bereits mit erheblichen Verlängerungen der progressionsfreien Zeit erreicht. Die Datenlage bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) ist derzeit jedoch noch unreif, sodass hierfür keine tragfähigen statistischen Aussagen getroffen werden können.	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

	In der Studie PALOMA-1 konnte bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib gegenüber der zVT festgestellt werden, der jedoch zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts für den primären Endpunkts PFS nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,81 [0,49; 1,35]; p=0,4210). Das mediane Überleben war aufgrund der geringen Anzahl an aufgetretenen Ereignissen (insgesamt 61) in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht, daher sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten. Zudem war die PALOMA-1 als Phase-II-Studie nicht auf OS gepowert. Um ein HR von 0,8 mit einer Power von 80% zum Signifikanzlevel 0,05 (zweiseitig) aufzudecken, würden 631 Ereignisse benötigt. Bei 165 randomisierten Patientinnen ist das nicht möglich. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die finale Analyse des primären Endpunkts PFS der Studie PALOMA-2 wurde die im SAP [28] präspezifizierte Anzahl an Todesfällen für die finale Analyse des sekundären Endpunkts OS noch nicht erreicht (erst 34% der 390 präspezifizierten Todesfälle). Die bisher vorliegenden Daten der Interimsanalyse zum OS der Studie PALOMA-3 zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts ergeben, dass 28 der 521 im ITT-Analysis-Set eingeschlossenen Patientinnen verstorben waren. Dies entspricht einer Rate von 5,37%. Eine statistisch signifikante Aussage wird entsprechend des SAP [28] jedoch erst bei 198 erreichten Todesfällen möglich. Auf Grundlage der bisherigen Resultate (HR [95%-KI]: 1,02 [0,46; 2,25]; p=0,9700) können daher keine validen Aussagen bezüglich des OS getroffen werden. In Rahmen des Dossiers hat der pU daher eine STE-Analyse präsentiert, mit Hilfe derer der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem therapie- und patientenrelevanten Endpunkt PFS bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs untersucht wurde. Basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und der durchgeführten Sensitivitätsanalysen, die deren Robustheit zeigten, konnte ein relevanter Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS	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 Pro-

	aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS geschlussfolgert werden. Das IQWiG hat im Rahmen eines Rapid Report Methoden zur Validierung von Surrogatendpunkten in der Onkologie dargestellt und Empfehlungen ausgesprochen [54], unter denen sich das von Burzykowski, 2005 [55] beschriebene STE-Konzept befindet. Dieses Konzept beinhaltet die Bestimmung eines Schwellenwertes für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts, der mindestens beobachtet werden muss, um einen relevanten Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts in den Studien des zu bewertenden Arzneimittels schlussfolgern zu können. Dieser Schwellenwert wird als Surrogat Threshold Effect (STE) bezeichnet.	gression 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. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u>



Zur Beantwortung dieser Frage wird eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der nach RCT gesucht wird, die postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs behandeln.

Es wird ein meta-analytischer Ansatz auf Studienebene entsprechend des Rapid Report [54] verwendet. Anhand aggregierter Daten zum patientenrelevanten Endpunkt und zum Surrogatendpunkt

und

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

(PALOMA-3)

Zum Endpunkt *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.

S. 78, Z. 31-34 S. 81, Z. 30-31 S. 78, Z. 39-44 S. 81, Z. 10-13 S. 82,	wird eine Meta-Regression mit zufälligen Effekten und Moderatorvariable HRPFS/TTP sowie Schätzer für Heterogenität nach DerSimonian-Laird durchgeführt. Zur Bestimmung des STE wurde der vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Dabrafenib [56] gewählte Ansatz nachvollzogen und angewendet. **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Der pU beabsichtigt, mittels einer korrelationsbasierten Methodik den Endpunkt PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben soll mithilfe einer STE-Analyse aus dem Effektschätzer für das PFS abgeleitet werden."* 1. *„Eine Überprüfung der vom pU identifizierten Publikationen zeigte, dass die Studienselektion technische Mängel aufweist."* 2. *„Erstens schließt der pU Studien mit Vergleichen zweier Monotherapien ein, was nicht der Therapiestrategie unter Einsatz von Palbociclib entspricht.* 3. *„Zweitens zieht der pU Studien heran, in denen anstelle des Endpunkts PFS der Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP) betrachtet wird.* 4. *„Drittens hat der pU Studien mit Palbociclib ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht, da der pU keine wirkstoffbezogene Validierung für Palbociclib durchführt, sondern eine Validierung im Indikationsgebiet."* 5. *„Voraussetzung für den Einschluss von Studien war, dass*	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.

Z. 8-13 S. 78, Z. 44-46 S. 83 Z. 11-27	*sowohl Gesamtüberleben als auch PFS (oder TTP) mit Hazard Ratio und zugehörigem KI oder Standardfehler berichtet wurden. Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll, da bei vergleichbarer Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen auch das relative Risiko als Näherung herangezogen werden kann.“* 6. *„Bei der Studienselektion bestimmt der pU für seine Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe Tabelle M 4-103 im Dossier). Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Bei einigen der Studien waren die Randomisierung und/oder die Zuteilung zu den Gruppen unklar. Darauf geht der pU im Weiteren nicht ein. Zudem wären Sensitivitätsanalysen, die das Verzerrungspotenzial der Studien auf Endpunktebene berücksichtigen, erforderlich gewesen.“* 7. *„Des Weiteren ist die Durchführung der Methodik zur Übertragung der Effektgröße des Surrogats auf den Effekt für den patientenrelevanten Endpunkt fehlerhaft. Dadurch wird der STE überschätzt.“* a. *„Die Methode zur Bestimmung des STE sieht vor, dass sie auf Basis der individuellen Patientendaten erfolgt. Auf das Fehlen dieser Daten und die Auswirkungen dessen geht der pU nicht ein.* b. *Die Werte für die Effektschätzung bzgl. PFS und Gesamtüberleben sind mit Unsicherheiten entsprechend ihrer Standardfehler verbunden. Unter der Annahme eines normalverteilten Endpunkts und eines normalverteilten Surrogats kann unter Berücksichtigung des Standardfehlers für den Endpunkt ge-*	

S. 79 Z. 3-6	*zeigt werden, dass der so berechnete STE eine konservative Schätzung des STE basierend auf individuellen Patientendaten ist. Im vom pU vorgelegten Ansatz wird jedoch der Standardfehler des PFS (also des Surrogats und nicht des Endpunkts) berücksichtigt. Der pU zeigt nicht, wie und ob sich das Vorgehen aus der vorliegenden Situation, in der Endpunkt und Surrogat nicht normalverteilt sind und zur Gewichtung der Standardfehler des PFS genutzt wird, zur Bestimmung des STE eignet.* *c. Zudem nutzt er für die Bestimmung eines STE das 95%-Konfidenzband der Metaregressionsgerade anstelle des erforderlichen 95%-Prädiktionsbandes. Damit überschätzt er den STE.“* *„Wird ein entsprechend angepasster Studienpool zur Surrogatvalidierung herangezogen, ist keine ausreichend große Korrelation erkennbar und ein STE lässt sich nicht bestimmen. In der Konsequenz stellt PFS im vorliegenden Fall kein valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar.“* **Anmerkung:** Die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten sollte innerhalb einer Indikation erfolgen, was bedeutet, dass die eingeschlossenen Studien Indikation und Schweregrad für das vorliegende Anwendungsgebiet hinreichend eingrenzen sollten. Das vorliegende Anwendungsgebiet betrifft postmenopausale	

	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor keine Behandlung für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben (Erstlinie). Der pU präsentiert im Rahmen dieser Stellungnahme weitere Analysen, die die basierend auf der im Dossier präsentierten STE-Analyse gezogenen Schlussfolgerungen untermauern. Es wird daher von einem relevanten, wenn auch derzeit noch nicht quantifizierbaren, Effekt im Gesamtüberleben basierend auf den Vorteilen im PFS für die Studien zu Palbociclib ausgegangen. Im Folgenden geht der pU im Einzelnen auf die Kritikpunkte des IQWiG ein und präsentiert dazu weitere Analysen. ***1. Thema technische Mängel der Studienselektion*** Das IQWiG führt an, dass die Studienselektion des pU technische Mängel aufweist, da die Studie Osborne 2002 nicht korrekt weiteren Publikationen zugeordnet sei. Die Publikation der Studie Osborne 2002 trägt den Titel „Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial“ [57]. Die Studie untersucht also den Vergleich von Fulvestrant gegen Anastrozol. Das IQWiG ordnet dieser Studie fünf weitere Publikationen zu [58-62]. Aus den Titeln der Publikationen geht jedoch bereits hervor (z. B. „Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women“), dass dort Anastrozol mit Tamoxifen verglichen wird. Aufgrund des abweichenden Therapievergleichs in diesen fünf Pub-	

	likationen ist nicht davon auszugehen, dass es sich hier um weitere Publikationen zur Studie Osborne 2002 handelt. Die Zuordnung der Studie im Dossier wurde daher aus Sicht des pU korrekt durchgeführt. Dies bestätigt auch ein systematischer Review von Cochrane zum Thema Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen [63], in dem die oben genannten fünf Publikationen und die Publikation zur Studie Osborne 2002 verschiedenen Studien zugeordnet wurden. Des Weiteren wurde vom IQWiG angemerkt, dass bei einer orientierenden Recherche in Studienregistern noch eine zusätzliche, über den Studienpool des pU hinausgehende, Studie identifiziert werden konnte. Die Studie wurde in der Literaturrecherche des pU ebenfalls identifiziert, jedoch auf Abstract-Ebene ausgeschlossen da nur Conference Abstracts vorlagen. Die Voll-Publikation zu dieser Studie [64] erschien am 21. September 2016 als epub. Sie war zum Zeitpunkt der systematischen Recherche (23. September 2016) noch nicht in den Datenbanken in Ovid aufgenommen und wurde daher nicht identifiziert. Die Studie wäre jedoch aufgrund der Ein-und Ausschlusskriterien ohnehin ausgeschlossen worden, da die Publikation kein HR für das Gesamtüberleben berichtet [64]. Der Studienpool wird vom pU daher aufgrund des methodischen Vorgehens als vollständig ohne technische Mängel erachtet. ***2. Thema Studien mit Monotherapie-Vergleichen eingeschlossen*** Der in Modul 4 identifizierte Studienpool enthält vier Studien, die	

	einen Vergleich zweier Monotherapien berichten. Auch wenn dies nicht exakt der Therapiestrategie von Palbociclib entspricht, liefern diese Studien, die ebenfalls postmenopausale Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs untersuchen, ebenfalls relevante Information zum Zusammenhang zwischen PFS und OS. Es ist nicht ersichtlich, warum der Zusammenhang zwischen PFS und OS ein anderer bei einem Vergleich zweier Monotherapien sein soll als bei einem Vergleich einer Kombinationstherapie mit einer Monotherapie. <u>Methodischer Einschub:</u> Generell muss betont werden, dass eine Einteilung in Subsets aus einem aus lediglich 15 Studien bestehenden Gesamtpool, eine sehr strenge Heterogenitätsüberprüfung darstellt. Selbst wenn nur zwei Subsets gebildet werden, wird die Anzahl der darin enthaltenen Studien sehr klein, so dass die Varianz der Ergebnisse aus den Subsets entsprechend groß wird. Wie schon im Dossier wird dennoch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um die Robustheit des Ergebnisses des Gesamtstudienpools zu überprüfen. Hierfür wird nur der Pool der 11 Studien mit Therapieschema Kombinationstherapie vs. Monotherapie betrachtet. Der in diesem Subset berechnete STE von 0,76 weist jedoch nur geringe Abweichungen zum Ergebnis des Pools der vier Studien mit Monotherapie-Vergleichen (STE=0,84) auf (Tabelle 13). Vor dem erwähnten methodischen Hintergrund wird eine Abweichung der beiden Werte zum STE in dieser Größenordnung als nicht relevant eingestuft. Es wird keine Heterogenität der Ergebnisse zwischen Studien, die eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie und Studien, die zwei Monotherapien miteinander vergleichen, abgeleitet. Folglich sieht der pU auch letztere Studien als adäquat für den Studienpool.	

	3. Thema Studien mit Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP) eingeschlossen Der in Modul 4 identifizierte Studienpool enthält vier Studien, die anstelle des Endpunkts PFS den Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP) berichten. Studien mit TTP oder anderen verwandten Endpunkten wurden nur dann in den Studienpool eingeschlossen, wenn deren Operationalisierung vergleichbar mit der Operationalisierung von PFS war. Die Operationalisierung von PFS aller im Pool befindlichen Studien war definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Es wurde sichergestellt, dass eine konsistente Operationalisierung der Endpunkte PFS bzw. TTP vorlag. Außerdem wurde die Erhebung von Progress in allen Studien nach RECIST-Kriterien durchgeführt. Damit konnte eine standardisierte Vergleichbarkeit der beiden Endpunkte PFS und TTP gewährleistet werden. Die in den Studien definierte Operationalisierung des Endpunkts TTP wurde in den Modulen 4 des Dossiers in der Tabelle „Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten“ erläutert. Der pU will hier ergänzend für die betreffenden Studien die Operationalisierungen von TTP detaillierter formulieren um deren Vergleichbarkeit mit PFS zu belegen. In der Studie Bachelot et al., 2012 [65] wurde der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP) durch das Zeitintervall von Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Ereignisses (definiert als erstes dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund der Krebserkrankung) erfasst. Krankheitsprogression war definiert als Erscheinen mindestens einer neuen Läsion oder eindeutige Progression einer bestehenden Läsion. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet. In der Studie Bergh et al., 2012 [66] war TTP primärer Wirksamkeitsendpunkt und wurde ent-	

	sprechend der Definition der FDA für progressionsfreies Überleben als Zeit bis zur Progression (Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten einer objektiven Progression oder Tod durch jegliche Ursache in Abwesenheit einer Progression) erfasst. Für Patienten mit messbaren Läsionen wurden die RECIST 1.0 Kriterien angewendet. Auch in der Studie Iwata et al., 2013 [67] war TTP primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und bestätigter Krankheitsprogression oder Tod durch Brustkrebs basierend auf dem Expert Radiologic Images Review Committee (ERIRC). TTP, eingeschätzt durch den Prüfarzt mittels RECIST 1.0, war sekundärer Endpunkt. Schließlich war in der Studie Llombart-Cussac et al., 2012 [68] TTP sekundärer Endpunkt, wobei Zeit bis zur Progression das Zeitintervall von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Fortschreitens der Krankheit bzw. Tod jeglicher Ursache erfasste. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet. Bis auf die Tatsache, dass in zwei der Studien nicht Tod jeglicher Ursache, sondern Tod aufgrund der Krebserkrankung operationalisiert wurde, ist in allen vier Studien ersichtlich, dass die Operationalisierung von TTP mit der des PFS übereinstimmt. Um dieses methodische Vorgehen zusätzlich abzusichern, wird analog zum Vorgehen der Heterogenitätsprüfung von Studien mit Monotherapie-Vergleichen, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die nur den Pool der 11 Studien betrachtet, die den Endpunkt PFS erhoben hatten. Anschließend wird das Modell in den vier Studien, die den Endpunkt TTP erhoben haben, berechnet. Hier zeigten sich lediglich geringe Abweichungen zwischen den Ergebnissen des Pools der Studien mit PFS (STE=0,80) und dem Pool, in dem sich die vier TTP-Studien befinden (STE=0,82) (Tabelle 13). Eine Heterogenität hinsichtlich PFS vs. TTP kann nicht abgeleitet werden. Den durchgeführten Sensitivitätsanalysen folgend, sieht Pfizer den Einschluss von Studien, die den Endpunkt TTP erhoben haben, in den Studienpool daher als methodisch adäquat an.	

	4. Thema Palbociclib-Studien nicht eingeschlossen Wie auch das IQWiG sieht der pU die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht auf den Wirkmechanismus des CDK4/6-Inhibitors, sondern auf das Indikationsgebiet endokriner Therapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs bezogen. Die Vorgehensweise entsprach zunächst der, zu überprüfen, inwieweit eine Validierung des Surrogatendpunkts PFS für den patientenrelevanten Endpunkt OS durch Verwendung korrelationsbasierter Methoden möglich sei. Der pU ist der Ansicht, auf Basis der im Dossier präsentierten Analysen aus den Ergebnissen des Surrogatendpunkts PFS – der gleichzeitig auch als patientenrelevant angesehen wird – Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt OS ableiten zu können. Hierfür wurden in Modul 4 umfangreiche Analysen unter Verwendung des STE-Konzepts und eines geeigneten Pools aus im Indikationsgebiet von Palbociclib liegenden Studien präsentiert. In diesen Studienpool wurden Studien zu Palbociclib selbst nicht eingeschlossen. Hintergrund ist der, dass das Prinzip des Surrogat Threshold Effects vorsieht, aus den Informationen des Studienpools einen Schwellenwert (das ist der STE) zu ermitteln, der dem Effektschätzer der interessierenden Studie(n), hier der PALOMA-Studien gegenübergestellt wird. Unabhängig davon, ob eine Analyse zur Surrogatvalidierung wirkstoffgruppen- oder indikationsbezogen angesetzt wird, kann eine Studie in ein und derselben Analyse nicht gleichzeitig als Grundlage für die Validierung dienen und zu validierende Studie selbst sein. Dieses Vorgehen zeigt das IQWiG selbst in seiner Nutzenbewertung zu Dabrafenib (2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten, Seite 58: „*Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Studie BREAK-3 nicht für die Bewertung der Validität des PFS herangezogen. Da der Effekt dieser Studie auf das PFS zu bewerten ist, kann die Studie nicht gleichzeitig Teil einer Validierung sein.*“ [56]).	

	Aufgrund des oben beschriebenen methodischen Sachverhalts ist der pU der Ansicht, dass die PALOMA-Studien nicht per se in das Modell einzuschließen sind. Dennoch überprüft er im Nachfolgenden, wie ein Einbeziehen der Studien in den Pool die Ergebnisse beeinflussen würden und stellt diese Ergebnisse transparent dar. Für die Studie PALOMA-2 liegen die Ergebnisse der Interimsanalyse für das OS entsprechend des im SAP [REF SAP PAL-2] präspezifizierten Vorgehens noch nicht vor. Die Approximation des HR für das OS der Studie PALOMA-2 über das RR, wie sie das IQWiG vornimmt, ist aus Sicht des pU nicht adäquat, wie unter Punkt 5 nachfolgend genauer erläutert wird. Aus diesem Grund sieht der pU das Einschließend der PALOMA-2 in den Studienpool als nicht sachgerecht an, weswegen er diese Studie auch nicht in die zusätzlichen Analysen einbezieht. An dieser Stelle sei auch nochmals erwähnt, dass in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 für den Endpunkt OS derzeit auch lediglich Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen, die noch deutlich unreif sind aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (PALOMA-1: 37%, PALOMA-3: 5% der Patientinnen). Das mediane Überleben wurde zudem in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Würde man die Studie PALOMA-3 zu den 15 identifizierten Studien in den Pool aufnehmen, ergäbe sich ein STE von 0,81 (Abbildung 7). Das Hinzufügen von PALOMA-1 verändert den STE nur minimal (0,82) (Abbildung 6). Auch das Hinzuziehen beider PALOMA-Studien mit Ergebnissen zum OS aus Interimsanalysen verändert den STE kaum (0,82) (Abbildung 5). ***5. Thema RR als Näherung für HR verwenden*** Für den Endpunkt OS liegen in der Studie PALOMA-2, wie in Modul 4A des Dossiers des pU beschrieben, zum aktuellen Datenschnitt noch keine Überlebenszeitanalysen vor. Im statistischen	

	Analyseplan (SAP) war präspezifiziert, dass diese Ergebnisse bei nicht signifikantem Ergebnis nur dem Externen Data Monitoring Committee zugänglich sind. Das IQWiG sieht das relative Risiko (RR) unter Verwendung der naiven Sterberaten zur Abschätzung des Effekts als geeignet, und begründet dies mit der vergleichbaren Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen. Der pU hat Zweifel daran, dass es adäquat ist, das RR in dieser Situation zu interpretieren und darüber hinaus in den Studienpool für die Surrogatvalidierung aufzunehmen. Es sei darauf hingewiesen, dass die fehlende Verfügbarkeit der Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen für die Interimsanalyse des OS entsprechend des SAP durch ein nicht signifikantes Ergebnis begründet ist. In der Studie PALOMA-2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse des primären Endpunkts PFS, welcher als Zeitpunkt für die Interimsanalyse des OS präspezifiziert war, lediglich etwa ein Drittel der für die finale Analyse des sekundären Endpunkts OS präspezifizierten Anzahl an Ereignissen [28] eingetreten war. Aus den oben genannten Gründen sieht der pU eine Approximation des HR des OS durch das RR zum Zeitpunkt der Interimsanalyse als nicht adäquat an und berücksichtigt die PALOMA-2 auch nicht in den unter Punkt 4 genannten zusätzlichen Analysen. ***6. Thema Sensitivitätsanalysen, die das Verzerrungspotenzial berücksichtigen*** In neun der 15 eingeschlossenen Studien des Gesamtpools wurde die Erzeugung der Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht berichtet. Auch wenn diese Informationen in Publikationen nicht konsequent berichtet werden, kann bei RCT angenommen werden, dass dies adäquat umgesetzt wurde. In diesen neun Studien sind verzerrende Aspekte auf Studienebene nicht	

	komplett auszuschließen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS wird aufgrund der objektiven Operationalisierung generell als gering angesehen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS bzw. TTP ist aufgrund der standardisierten Tumorbewertung nach RECIST als eher gering einzuschätzen. Da bei sechs der 15 in der Metaregression eingeschlossenen Studien Patient und behandelnde Personen aber nicht verblindet waren, können verzerrende Aspekte hier nicht komplett ausgeschlossen werden. Insgesamt verbleiben bei elf Studien geringe Unsicherheiten entweder auf Studie- oder auf Endpunktebene, weshalb für diese Studien Unsicherheit bezüglich des Verzerrungspotenzials vorliegt. Bei den restlichen vier Studien Clemons 2014, Di Leo 2010/2014, Robertson 2013 und Yardley 2013 [69-73] sind alle für die Betrachtung der Verzerrung zu beachtenden Aspekte beschrieben und das Verzerrungspotenzial somit eindeutig niedrig. Der pU zeigt in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Pools der 11 Studien, für die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Dabei wurde ein STE von 0,78 berechnet, und somit wiederum keine relevante Abweichung zum Gesamtpool festgestellt wurde. Der Pool der vier Studien mit geringem Verzerrungspotenzial zeigte ein STE von 0,82 (Tabelle 13). Das Verzerrungspotenzial der Einzelstudien beeinflusst somit nicht die Ergebnisse der STE-Analyse. Es werden folglich alle 15 Studien berücksichtigt. ***7. Thema methodischer Ansatz*** a+b) <u>Thema patientenindividuelle Daten und Berücksichtigung des Standardfehlers des OS</u> Im Rahmen der Nutzenbewertung ist der von Burzykowski, 2005 [55] beschriebene Ansatz auf Basis patientenindividueller Überle-	

	benszeiten nicht möglich, da dem pU die dafür benötigten Daten nur für die eigenen Studien - in der das Surrogat validiert werden soll - zur Verfügung stehen, nicht aber für diejenigen Studien, deren Daten für die Surrogatvalidierung herangezogen werden sollen. Daher zieht der pU für diese Studien die publizierten aggregierten Effektschätzer heran. Schürmann und Sieben beschreiben, dass ein Ansatz auf Basis aggregierter Daten anhand eines Metaregressionsmodell eine konservative Abschätzung darstellt [74]. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung selbst zu dem Schluss, dass das vom pU in Modul 4 präsentierte meta-analytische Modell auf Studienebene unter der Annahme der Normalverteilung für Endpunkt und Surrogatendpunkt sowie unter Berücksichtigung des Standardfehlers des Endpunkts für die Verwendung von Surrogatendpunkten adäquat ist und dass der STE basierend auf patientenindividuellen Daten mit dieser Methode sogar überschätzt wird. Eine Überschätzung des STE bedeutet in der vorliegenden Situation einen numerisch kleineren STE-Wert als unter Verwendung von patientenindividuellen Daten, sodass ein tatsächlicher relevanter Effekt im OS demnach schwerer zu zeigen ist. Es sei bemerkt, dass aufgrund der Asymptotik des Schätzers für das HR aus Cox-Modellen von normalverteilten Effekten HR_{PFS} und HR_{OS} ausgegangen werden kann. Der pU präsentiert in diesem Zusammenhang im Folgenden die Ergebnisse des Modells unter Gewichtung des Standardfehlers des Gesamtüberlebens. Die Varianz bezüglich des Schätzers des OS ist im Allgemeinen größer als die des PFS, was auch bei allen Studien des hier betrachteten Studienpools der Fall ist. In Folge bekommt auch die Schätzung der Metaregression etwas mehr Varianz, was sich jedoch nur in einem geringfügig breiteren Konfidenzband bemerkbar macht. Folglich verändert sich auch der Wert des STE nur geringfügig. Statt der in Modul 4 präsentierten Analyse mit STE=0,83 zeigt sich unter Verwendung des Standardfehlers des OS ein STE von 0,82 (siehe Abbildung 3).	

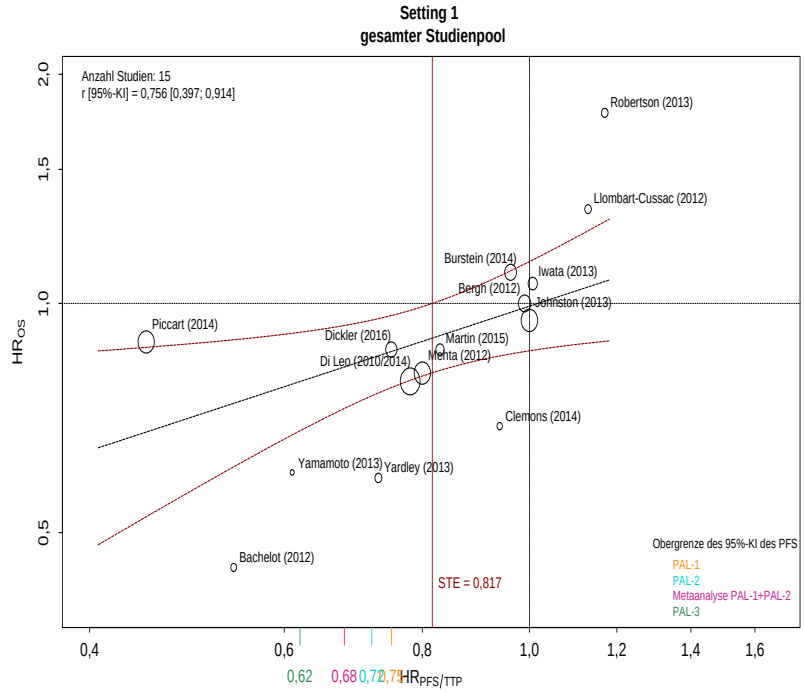


Abbildung 3: Gesamter Studienpool mit 95%-Konfidenzbändern unter Berücksichtigung des Standardfehlers des Gesamtüberlebens

Somit liegen die jeweiligen Obergrenzen des 95%-KI des PFS der Studie PALOMA-1 (0,75) sowie der Studie PALOMA-2 (0,72) als auch der Meta-Analyse (0,68) selbst unter Berücksichtigung des Standardfehlers des OS in der Gewichtung unterhalb dieses Schwellenwertes (0,82). Auch für die PALOMA-3 (Obergrenze des 95%-KI für PFS 0,62) ist dies der Fall. Daher kann auch weiterhin

aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS die Schlussfolgerung eines relevanten Effekts des patientenrelevanten Endpunkts OS zugunsten von Palbociclib gezogen werden.

Nachfolgende Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des STE aus der Hauptanalyse und den zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 13: Zusammenschau der Ergebnisse zum STE aus der Hauptanalyse (Setting 1) und den Sensitivitätsanalysen

Analyse	Pool	N	STE
Hauptanalyse	gesamter Studienpool	15	0,82
Sensitivitätsanalyse 1	Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie	11	0,76
	Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie	4	0,84
Sensitivitätsanalyse 2	Studien mit PFS	11	0,80
	Studien mit TTP	4	0,82
Sensitivitätsanalyse 3	Verzerrungspotenzial niedrig	4	0,82
	Verzerrungspotenzial unklar	11	0,78

Insgesamt führt das Verwenden des Standardfehlers des OS (statt PFS) somit nicht zu einer veränderten Gesamtaussage im Vergleich zur im Dossier präsentierten STE-Analyse.

c. Thema Verwendung von Prädiktionsintervallen

Der pU strebte bei der Durchführung des STE-Modells an, sich möglichst nahe an das vom IQWiG beschriebene Vorgehen im Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie“

	[54] zu halten sowie an vergangene Verfahren, bei den das IQWiG sich zu Surrogatvalidierungen geäußert hatte bzw. selbst einen STE berechnet hatte. So hat sich der pU an dem Verfahren von Dabrafenib [56] orientiert, in dem der pU den Versuch einer Surrogatvalidierung auf Basis des linearen Modells unter Heranziehen eines 95%-Konfidenzbandes unternommen hatte. Dort bemängelte das IQWiG u. a. den methodischen Ansatz des linearen Modells, das im Gegensatz zur hier präsentierten Metaregression keine Varianz der Effektschätzer berücksichtigt, nicht aber die Verwendung von Konfidenzbändern. In Abbildung 1 der Dossierbewertung präsentiert das IQWiG ein korrigiertes Modell, ebenfalls unter Verwendung von Konfidenz- (statt Prädiktions-)intervallen und ermittelt darauf basierend einen STE. Daher berechnete der pU den STE ebenfalls basierend auf 95%-Konfidenzintervallen. Prädiktionsintervalle dienen als Schätzung, um den Bereich des Punktschätzers einer neuen Beobachtung zu beschreiben, und sind definitionsgemäß breiter als Konfidenzintervalle. Dies würde ein erheblich höheres Maß an Unsicherheit im Modell implizieren, was es erschweren würde, selbst bei großen Effekten des Surrogats, durch Anwendung des STE-Konzeptes noch Aussagen bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts zu treffen. Die geringen Erfolgschancen in Form einer sehr geringen Power selbst bei großer Korrelation und großen Effekten des Surrogats konnten in einer Simulationsstudie von Gillhaus et al. [75], in der 95%-Konfidenzbänder verwendet wurden, bereits gezeigt werden. Bei Anwendung von 95%-Prädiktionsbändern zur Bestimmung des würde die Power nochmals verringert werden. Gillhaus et al. [75] schlagen in Ihrer Simulationsstudie darüber hinaus vor, von der Forderung abzusehen, in der das ganze 95%-KI des Surrogateffekts PFS unterhalb des STE liegen muss. Es wurde eine Untersuchung des α-Fehlers, der die Fehlerwahrscheinlichkeit beschreibt, mit der aus dem vorliegenden Effekt des PFS auf einen relevanten Effekt des OS geschlossen wird, obwohl letzterer in Wahrheit nicht vorliegt, durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden,	

	dass der α-Fehler in realistischen und praxisrelevanten Szenarien klein genug ist und das Niveau von 5% einhält, wenn statt der oberen Konfidenzintervallgrenze des PFS nur der Punktschätzer mit dem STE verglichen wird. Demzufolge kann die Verwendung des Punktschätzers des Surrogats für den Vergleich mit dem STE, der in der oben genannten Simulationsstudie unter Verwendung des 95%-Konfidenzintervalls berechnet wurde, als ausreichend konservativ betrachtet werden. In diesem Zuge kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass unter Verwendung des 95%-Prädiktionsintervalls, welches nochmals mehr Unsicherheit berücksichtigt als das 95%-Konfidenzintervall, der α-Fehler nochmals kleiner als in der Simulationsstudie zu erwarten ist. Zur gleichen Zeit verringert sich jedoch die Power und damit die Wahrscheinlichkeit, dass ein relevanter Effekt auf Basis der STE-Analyse entdeckt wird. Zusammengefasst wird aus Sicht des pU bei der Berechnung des STE mit Hilfe eines meta-analytischen Modell und unter Berücksichtigung des Standardfehlers des Endpunkts OS sowohl bei Verwendung des 95%-Prädiktionsintervalls als auch des zugehörigen Konfidenzintervalls in Bezug auf die Fehlerwahrscheinlichkeit ausreichend Unsicherheit berücksichtigt, sodass der Vergleich der oberen Konfidenzintervallgrenze mit dem STE zu einer unnötigen Verringerung der Power führt. Alternativ sollte daher der Punktschätzer des Surrogatendpunkts herangezogen werden. Betrachtet man in der vorliegenden Situation, wie in der Publikation von Gillhaus et al., 2017 vorgeschlagen [75], den Punktschätzer der Meta-Analyse des PFS aus PALOMA-1 und PALOMA-2 von 0,56 ergäbe sich hier ein 95%-Prädiktionsintervall für das OS von [0,57; 0,99]. In Abbildung 4 ist der bei Verwendung des 95%-Prädiktionsintervall (CR) resultierende STE abgetragen sowie die Punktschätzer für das PFS der Studien PALOMA-1, -2 und -3 und der Meta-Analyse von PALOMA-1 und PALOMA-2. Daraus ist ersichtlich, dass sowohl für die PALOMA-1 und PALOMA-3 als auch den gepoolten Schätzer aus PALOMA-1 und PALOMA-2 die Punktschätzer des PFS unterhalb des STE liegen. Für die PALOMA-3	

ergibt sich anhand des Punktschätzers von 0,42 ein 95%-Prädiktionsintervall für das OS von [0,47; 0,94].

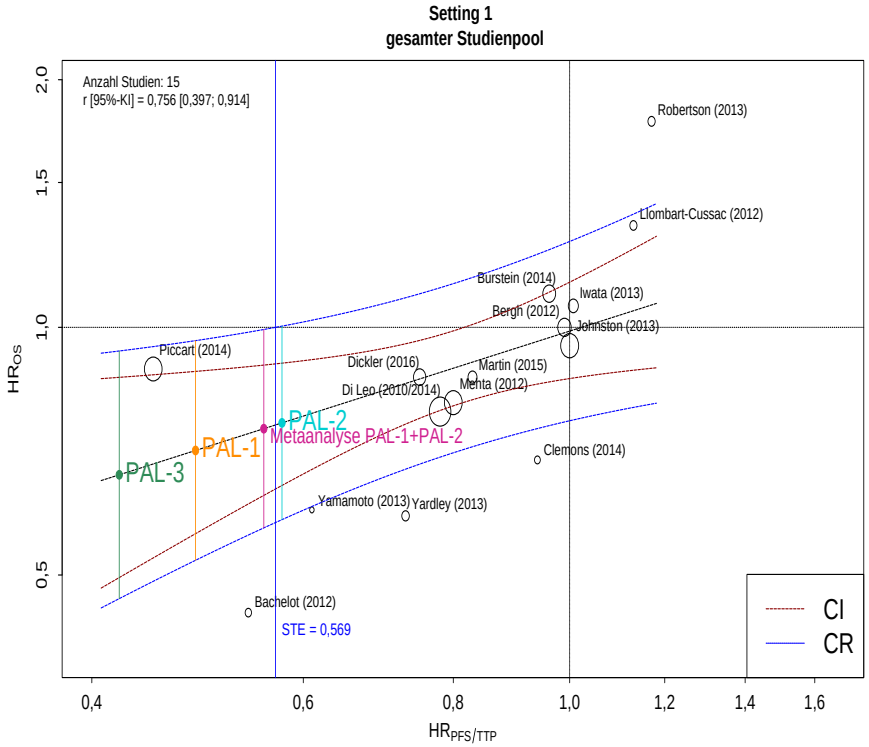


Abbildung 4: Gesamter Studienpool mit 95%-Konfidenzbändern sowie 95%-Prädiktionsintervallen unter Berücksichtigung des Standardfehlers des Gesamtüberlebens

	Fazit Die STE-Analyse zur Ableitung relevanter Effekte im Endpunkt OS basierend auf den Ergebnissen des patientenrelevanten Surrogatendpunktes PFS erfolgt innerhalb der Indikation von Palbociclib, d.h. die eingeschlossenen Studien Indikation und Schweregrad für das vorliegende Anwendungsgebiet hinreichend eingrenzen. Das vorliegende Anwendungsgebiet betrifft postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor keine Behandlung für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben (Erstlinie). Die Ergebnisse der im Dossier des pU sowie der in dieser Stellungnahme zusätzlich präsentierten STE-Analysen sind bezüglich Patientenpopulation, Endpunkten und Robustheit als valide für das vorliegende Anwendungsgebiet anzusehen. Es ist daher möglich, aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS aus den Studien zu Palbociclib die Schlussfolgerung eines relevanter Effekte im patientenrelevanten Endpunkts OS für die Behandlung mit Palbociclib+Letrozol bzw. Palbociclib+Fulvetstrant zu ziehen. Entsprechend der Fallzahlplanungen der Phase-III-Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 hinsichtlich des sekundären Endpunkts OS wird von einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens in der PALOMA-2 von 34 Monaten auf 46 Monaten und in der PALOMA-3 von 24 Monaten auf 37 Monate ausgegangen [28, 53]. Für die PALOMA-1 als Phase-II-Studie erfolgte wie üblich keine Fallzahlplanung für das OS. Es ist hier jedoch ein ähnlicher Effekt auf das OS wie in PALOMA-2 zu erwarten. Auch für den Fall, das sich der Effekt im PFS nicht in gleichem Ausmaß auf das OS übertragen sollte, ist basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse zu erwarten, dass das deutlich verlängerte	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.

	PFS unter Palbociclib+Letrozol bzw. Palbociclib+Fulvestrant bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem Gewinn an Gesamtüberleben resultiert. Zusammengefasst wird daher von einem relevanten, wenn auch derzeit noch nicht quantifizierbaren, Effekt im OS basierend auf den Vorteilen im PFS ausgegangen. **Vorgeschlagene Änderung:** Anerkennung des im Dossier und in der Stellungnahme präsentierten Studienpools sowie des verwendeten meta-analytischen Modells. Daraus resultierend die Berücksichtigung der Ergebnisse der STE-Analyse zur Schlussfolgerung eines relevanten, wenn auch nicht quantifizierbaren, Effekts des OS in den PALOMA-Studien aus den Ergebnissen des Surrogat- und gleichzeitig patientenrelevanten Endpunkts PFS.	

S. 96, Z. 47 bis S. 97, Z. 14	**6.Epidemiologische Herleitung und Versorgungssituation** **Kritikpunkt des IQWiG:** *„Insgesamt ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Einschränkung des pU auf die Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, führt zu einer Unterschätzung der Unter- als auch der Obergrenzen, weil die Anzahl der Patientinnen relevant ist, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Palbociclib infrage kommen. Die vom pU angegebenen Obergrenzen für alle Fragestellungen sind insbesondere aufgrund des nicht nachvollziehbaren Abzugs der Sterbefälle für 5 Jahre einerseits und der Übertragung der Patientenanteile an der Inzidenz auf die Prävalenz andererseits nicht abschließend bewertbar. Bei Verzicht auf den Abzug der Sterbefälle für 5 Jahre von der 5-Jahres-Prävalenz und die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, ließe sich eine bessere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation erreichen.“* **Anmerkung:** Der pU möchte anmerken, dass für die Herleitung der GKV-Zielpopulation für die einzelnen Rechenschritte die bestverfügbaren Quellen herangezogen wurden. Die seitens des IQWiG aufgeführte Unsicherheit ist daher aufgrund der öffentlich verfügbaren Datenquellen teilweise nachzuvollziehen. Dennoch teilt der pU einige Ausführungen des IQWiG, wie im Folgenden beschrieben, nicht. Der pU erachtet weiterhin eine Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen, als sachgerecht. Dies ist dadurch begründet, dass im klinischen Versorgungsalltag für	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)

	bestimmte Patientinnen eine endokrine Therapie, der Goldstandard in der Behandlung des metastasierten HR-positiven Mammakarzinoms, nicht mehr indiziert ist, beispielsweise beim Vorliegen einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung [10]. In diesen Fällen wird eine Chemotherapie empfohlen. Dies hat auch G-BA im Rahmen seiner Niederschrift so festgehalten, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht [42]. Eine grundsätzliche Ausweitung der GKV-Zielpopulation, insbesondere mit Blick auf die Obergrenze, erscheint aus Sicht des pU nicht sachgerecht. Die Patientenzahl auf Basis der Obergrenze unterliegt einer Überschätzung, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Der beschriebenen Unsicherheit wurde bereits zum einen durch die Verwendung einer konservativen Herleitung und zum anderen durch die Bestimmung der relativ großen Spannweite der Zielpopulation Rechnung getragen. Der pU möchte ebenfalls auf die bisherigen Beschlüsse des G-BA zu Trastuzumab Emtansin und Pertuzumab [76, 77] in der Indikation HER2-positiver Brustkrebs hinweisen, in welchen die Zielpopulation laut Anwendungsgebiet mit ca. 3300 bis 5120 Patienten beziffert wurde. Beide Arzneimittel werden im Rahmen der palliativen Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms eingesetzt, welches mit Blick auf die epidemiologische Verteilung gemäß Rezeptorstatus mit ca. 26% deutlich seltener auftritt, als das HR-positive, HER2-negative Mammakarzinom mit 64,5% [78]. Würde man daher die oben aufgeführte Spanne mit Blick auf die Verteilungen der jeweiligen Rezeptorstati mit drei multiplizieren, so läge die dadurch projizierte Obergrenze immer noch unter der dar-	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.

	gestellten Obergrenze der GKV-Zielpopulation des pU, sodass eine deutliche Ausweitung der Zielpopulation einen Widerspruch in Relation zu den bisherigen Verfahren bedeuten würde. Der pU möchte außerdem nochmals vor dem Hintergrund der großen Spannweite der Zielpopulation betonen, dass aufgrund der gegenwärtigen Versorgungssituation mit komplexen patientenindividuellen Behandlungsentscheidungen, auch in der Abgrenzung zum Chemotherapiesetting, von einem zu erwartenden Versorgungsanteil von ca. 6.000 Patientinnen pro Jahr ausgegangen werden kann, die mit Palbociclib behandelt werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Anerkennung der vom pU in seinem Dossier hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Spanne von 6.273–21.903 Patientinnen)	

Literaturverzeichnis

[1] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(4):425-39.

[2] Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-54. Epub 2016/04/01.

[3] Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(3):209-19. Epub 2015/06/02.

[4] Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). The oncologist. 2016. Epub 2016/07/03.

[5] Pfizer Limited. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.

[6] Tumorregister München. Tumorstatistik:Spezielle Auswertungen Mammakarzinom (Survival-C50): Metastasierte Patientinnen. Stand: 16.06.2016. 2016; Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__08_20160616_met_hr.pdf.

[7] FDA (U.S. Food and Drug Administration). Palbociclib - Accelerated Approval. 2015 [Zugriffsdatum 2017 14.03.]; Verfügbar unter: https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm432886.htm.

[8] AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.

[9] Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.

[10] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 15.1.0. 2017 [Zugriffsdatum: 14.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_englisch/PDF_Gesamtdatei_englisch/Updated%20Guidelines_2017.pdf.

[11] Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014;25:1871–88.

[12] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer 2017.

[13] Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2016. Epub 2016/12/07.

[14] Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology : official

journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(25):3069-103. Epub 2016/05/25.

[15] Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat. Stand: April 2015.

[16] Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im S-A, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Pre-/Perimenopausal Women With Metastatic Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: Results From PALOMA-3. ASCO; June 3-7; Chicago, USA2016.

[17] Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014;14(6):929-40. Epub 2014/08/19.

[18] Hoyer M, Johansson B, Nordin K, Bergkvist L, Ahlgren J, Lidin-Lindqvist A, et al. Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. Acta oncologica. 2011;50(7):1015-26.

[19] Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC cancer. 2015;15:554. Epub 2015/07/30.

[20] Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. JAMA oncology. 2015;1(6):778-84.

[21] Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Leipzig2016.

[22] Pritchard KI, Gelmon KA, Rayson D, Provencher L, Webster M, McLeod D, et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive her2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. Current oncology. 2013;20(1):48-61.

[23] Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clinical Medicine Insights Oncology. 2015;9:137-47. Epub 2016/01/23.

[24] Sanofi Genzyme. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.

[25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf.

[26] Tumorzentrum München (TZM). Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2015.

[27] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Ibrance. 2016 [Zugriffsdatum: 07.12.2016]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf.

[28] Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. Version 3.0. 2016.

[29] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline - Statsistical Principles for Clinical Trial E9. 1998.

[30] Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. 2016.

[31] Pfizer. Zusatzanalysen Studie PALOMA-1. 2017.

[32] Pfizer. Zusatzanalysen Studie PALOMA-2. 2017.

[33] Finn RS, Crown J, Ettl J, Pinter T, Schmidt M, Bartlett CH, et al. Clinical Patterns of Palbociclib Associated Neutropenia in the PALOMA-1/TRIO-18 Trial. European Society for Medical Oncology 2014 Congress; Madrid, Spain2014.

[34] Pfizer Labs. US Full Prescribing Information IBRANCE. 2015.

[35] Pfizer Labs. US Full Prescribing Information IBRANCE. 2016.

[36] Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(20):1925-36. Epub 2016/12/14.

[37] Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4B. 2016.

[38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/nutzenbewertung.

[39] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324 [Internet]. 2010:[5 p.]. Verfügbar unter: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/.

[40] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. Oktober 2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1272/VerfO_2016-03-17_iK-2016-09-23.pdf.

[41] Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2016.

[42] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. 2016.

[43] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(10):1664-70. Epub 2008/03/05.

[44] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2012;367(5):435–44.

[45] Perey L, Paridaens R, Hawle H, Zaman K, Nole F, Wildiers H, et al. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or

acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). Ann Oncol. 2007;18(1):64-9. Epub 2006/10/13.

[46] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Chemotherapie maligner Tumoren. In: Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013.

[47] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 437. Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau. Auftrag: A10-03. Version: 1.0. 2016. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.

[48] Felberbaum RE. Ovarielle Funktionssuppression und antiöstrogene Therapie - Gutachten. 2017.

[49] iomedico AG. Tumorregister Mammakarzinom TMK - Sonderauswertung 2017: Behandlungsrealität Hormontherapien. 2017.

[50] Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015;75(1):41-50. Epub 2015/02/17.

[51] Hartkopf et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. European journal of cancer. 2017: submitted.

[52] Pfizer. Zusatzanalysen Studie PALOMA-3. 2017.

[53] Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481023 (PALOMA-3): Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial of Fulvestrant (Faslodex®) with or without PD-0332991 (Palbociclib) ± Goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy. Version 2.0. 2014.

[54] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

[55] Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. The Evaluation of Surrogate Endpoints: Springer; 2005.

[56] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 203. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

[57] Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(16):3386-95. Epub 2002/08/15.

[58] Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer. 2001;92(9):2247-58. Epub 2001/12/18.

[59] Nabholtz JM, Arimidex Study G. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2003;86(3-5):321-5. Epub 2003/11/19.

[60] Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. European journal of cancer. 2003;39(12):1684-9. Epub 2003/07/31.

[61] Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(22):3758-67. Epub 2000/11/15.

[62] Thurlimann B, Robertson JF, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J, Arimidex Study G. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. European journal of cancer. 2003;39(16):2310-7. Epub 2003/10/15.

[63] Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD003370. Epub 2009/10/13.

[64] Johnston S, Basik M, Hegg R, Lausoontornsiri W, Grzeda L, Clemons M, et al. Inhibition of EGFR, HER2, and HER3 signaling with AZD8931 in combination with anastrozole as an anticancer approach: Phase II randomized study in women with endocrine-therapy-naive advanced breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2016;160(1):91-9. Epub 2016/09/23.

[65] Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(22):2718-24. Epub 2012/05/09.

[66] Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(16):1919-25. Epub 2012/03/01.

[67] Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, et al. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2013;139(2):441-51. Epub 2013/05/30.

[68] Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer. 2012;118(1):241-7. Epub 2011/07/01.

[69] Clemons MJ, Cochrane B, Pond GR, Califaretti N, Chia SK, Dent RA, et al. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. Breast cancer research and treatment. 2014;146(1):153-62. Epub 2014/06/14.

[70] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant

500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(30):4594-600. Epub 2010/09/22.

[71] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(1):337. Epub 2013/12/10.

[72] Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, de Boer RH, Jacot W, et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(3):228-35. Epub 2013/02/19.

[73] Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(17):2128-35. Epub 2013/05/08.

[74] Schürmann C, Sieben W. Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches. Statistics in medicine. 2016;35(7):1049-62. Epub 2015/11/03.

[75] Gillhaus J, Goertz R, Jeratsch U, Leverkus F. Surrogatvalidierung durch Korrelation und Surrogate Threshold Effect – Ergebnisse von Simulationsstudien. GMS Med Inform Biom Epidemiol 2017;13(1):Doc01 (20170111).

[76] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Pertuzumab2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse.

[77] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Trastuzumab Emtansin2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse.

[78] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung Trastuzumab Emtansin- Modul 3 A. 2013.

Anhänge

Ergebnisse der Studie PALOMA-2 zur Endpunktkategorie Morbidität

Tabelle 14: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Endpunkt Merkmal Ausprägung	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Alter			
<65 Jahre	77/263 (29,3) NE [30,8; NE]	47/141 (33,3) NE [NE; NE]	0,83 [0,58; 1,20]; 0,3173
≥65 Jahre	30/181 (16,6) NE [29,3; NE]	24/81 (29,6) NE [NE; NE]	0,51 [0,30; 0,88]; 0,0132
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: ECOG-PS			
0	63/257 (24,5) NE [29,3; NE]	26/102 (25,5) NE [NE; NE]	0,96 [0,61; 1,51]; 0,8531
1-2	44/187 (23,5) NE [30,8; NE]	45/120 (37,5) NE [22,6; NE]	0,56 [0,37; 0,86]; 0,0063
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Viszerale Metastasen			
ja	58/214 (27,1) NE [29,3; NE]	45/110 (40,9) NE [18,5; NE]	0,57 [0,39; 0,84]; 0,0042
nein	49/230 (21,3) NE [NE; NE]	26/112 (23,2) NE [NE; NE]	0,91 [0,57; 1,47]; 0,7070
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Ort der Metastasierung			
ausschließlich Knochen-metastasen	19/103 (18,4) NE [NE; NE]	13/48 (27,1) NE [NE; NE]	0,62 [0,31; 1,25]; 0,1786
andere nicht-viszerale Meta-	30/128 (23,4)	13/64 (20,3)	1,22 [0,64; 2,35]; 0,5435

Endpunkt Merkmal Ausprägung	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Alter			
stasen	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
viszerale Meta-stasen	58/213 (27,2) 30,8 [29,3; NE]	45/110 (40,9) NE [18,5; NE]	0,57 [0,39; 0,85]; 0,0047
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: Alter			
<65 Jahre	52/263 (19,8) NE [30,8; NE]	33/141 (23,4) NE [NE; NE]	0,81 [0,53; 1,26]; 0,3533
≥65 Jahre	19/181 (10,5) NE [NE; NE]	18/81 (22,2) NE [NE; NE]	0,45 [0,24; 0,86]; 0,0133
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: ECOG-PS			
0	41/257 (16,0) NE [NE; NE]	15/102 (14,7) NE [NE; NE]	1,13 [0,62; 2,03]; 0,6971
1-2	30/187 (16,0) NE [NE; NE]	36/120 (30,0) NE [26,2; NE]	0,49 [0,30; 0,79]; 0,0031

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NE: nicht erreicht

Ergebnisse der Studie PALOMA-2 zur Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis Set)

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	245/444 (55,2) 9,7 [4,9; 18,0]	2/222 (0,9) NE [NE; NE]	88,88 [22,11; 357,37]; <0,0001 61,25 [15,38; 244,00]; <0,0001 135,43 [33,24; 551,77]; <0,0001 0,54 [0,49; 0,59]; <0,0001
Anämie	24/444 (5,4) NE [NE; NE]	4/222 (1,8) NE [NE; NE]	3,08 [1,07; 8,87]; 0,0284 3,00 [1,05; 8,54]; 0,0396 3,11 [1,07; 9,09]; 0,0376 0,04 [0,01; 0,06]; 0,0098
Leukopenie	66/444 (14,9) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 66,65 [4,14; 1071,70]; 0,0030 78,18 [4,82; 1269,26]; 0,0022 0,15 [0,11; 0,18]; <0,0001
Thrombozytopenie	6/444 (1,4) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 6,51 [0,37; 115,12]; 0,2009 6,60 [0,37; 117,62]; 0,1993 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0379
Febrile Neutropenie	8/444 (1,8) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 8,52 [0,49; 146,93]; 0,1403 8,67 [0,50; 150,82]; 0,1385 0,02 [0,00; 0,03]; 0,0126
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	8/444 (1,8) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	4,03 [0,50; 32,26]; 0,1545 4,00 [0,50; 31,78]; 0,1899 4,06 [0,50; 32,63]; 0,1882 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0812
Asthenie	10/444 (2,3) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 10,75 [0,63; 184,36]; 0,1014 0,02 [0,01; 0,04]; 0,0042
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	1/444 (0,2)	4/222 (1,8)	0,13 [0,01; 1,12]; 0,0273

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,13 [0,01; 1,11]; 0,0622 0,12 [0,01; 1,11]; 0,0616 -0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0868
Diarrhö	6/444 (1,4) NE [NE; NE]	3/222 (1,4) NE [NE; NE]	1,00 [0,25; 4,01]; 0,9956 1,00 [0,25; 3,96]; 1,0000 1,00 [0,25; 4,04]; 1,0000 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
Erbrechen	2/444 (0,5) NE [NE; NE]	3/222 (1,4) NE [NE; NE]	0,33 [0,06; 2,00]; 0,2065 0,33 [0,06; 1,98]; 0,2269 0,33 [0,05; 1,99]; 0,2269 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,2821
Stomatitis	1/444 (0,2) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026 1,51 [0,06; 37,10]; 0,8026 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5912
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	1/444 (0,2) NE [NE; NE]	4/222 (1,8) NE [NE; NE]	0,12 [0,01; 1,09]; 0,0245 0,13 [0,01; 1,11]; 0,0622 0,12 [0,01; 1,11]; 0,0616 -0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0868
Schwindelgefühl	2/444 (0,5) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,51 [0,12; 51,97]; 0,5527 2,51 [0,12; 52,59]; 0,5523 0,00 [0,00; 0,01]; 0,3432
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	46/444 (10,4) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 46,60 [2,89; 752,74]; 0,0068 51,93 [3,18; 846,67]; 0,0055 0,10 [0,07; 0,13]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	11/444 (2,5) NE [NE; NE]	2/222 (0,9) NE [NE; NE]	2,87 [0,64; 12,96]; 0,1508 2,75 [0,61; 12,30]; 0,1856 2,79 [0,61; 12,72]; 0,1838 0,02 [0,00; 0,03]; 0,1051
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	1/444 (0,2) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	0,50 [0,03; 7,94]; 0,6136 0,50 [0,03; 7,96]; 0,6235 0,50 [0,03; 8,01]; 0,6235

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
			0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6541
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	3/444 (0,7) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	1,50 [0,16; 14,37]; 0,7259 1,50 [0,16; 14,34]; 0,7248 1,50 [0,16; 14,54]; 0,7247 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7047
Rückenschmerzen	6/444 (1,4) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 6,51 [0,37; 115,12]; 0,2009 6,60 [0,37; 117,62]; 0,1993 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0379
Schmerzen des Bewegungs-apparates	0/444 (0,0) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Knochen-schmerzen	1/444 (0,2) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	0,49 [0,03; 7,89]; 0,6098 0,50 [0,03; 7,96]; 0,6235 0,50 [0,03; 8,01]; 0,6235 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6541
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	0/444 (0,0) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Hautausschlag	4/444 (0,9) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	2,03 [0,23; 18,13]; 0,5190 2,00 [0,22; 17,79]; 0,5342 2,01 [0,22; 18,08]; 0,5337 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,4780
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Ap-petit	3/444 (0,7) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058 3,53 [0,18; 68,60]; 0,4051 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1981
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	5/444 (1,1) NE [NE; NE]	3/222 (1,4) NE [NE; NE]	0,83 [0,20; 3,48]; 0,7996 0,83 [0,20; 3,46]; 0,8016 0,83 [0,20; 3,51]; 0,8017

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
			0,00 [-0,02; 0,02]; 0,8071
Lungenembolie	5/444 (1,1) NE [NE; NE]	5/222 (2,3) NE [NE; NE]	0,50 [0,15; 1,73]; 0,2654 0,50 [0,15; 1,71]; 0,2690 0,49 [0,14; 1,73]; 0,2693 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3124
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	29/444 (6,5) NE [NE; NE]	8/222 (3,6) NE [NE; NE]	1,83 [0,84; 4,00]; 0,1259 1,81 [0,84; 3,90]; 0,1281 1,87 [0,84; 4,16]; 0,1253 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0877
Infektionen der oberen Atemwege	0/444 (0,0) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Influenza	2/444 (0,5) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,51 [0,12; 51,97]; 0,5527 2,51 [0,12; 52,59]; 0,5523 0,00 [0,00; 0,01]; 0,3432

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 16: Ergebnisse für ergänzte Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis Set)

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Augenerkrankungen			
Augenerkrankungen (SOC)	6 (1,4) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 6,51 [0,37; 115,12]; 0,2009
Herzerkrankungen			
Herzerkrankungen (SOC)	8 (1,8) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 8,52 [0,49; 146; 93]; 0,1403
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Oedem peripher	0	0	-[c]
Fieber	0	0	-[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Abdominalschmerz	4 (0,9) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 4,51 [0,24; 83,40]; 0,3115
Obstipation	2 (0,5) NE [NE; NE]	1 (0,5) NE [NE; NE]	1,00 [0,09; 11,01]; 0,9987
Dyspepsie	0 NE [NE; NE]	1 (0,5) NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 0,17 [0,01; 4,08]; 0,2725
Erkrankungen des Nervensystems			
Geschmacksstörung	0	0	-[d]
Untersuchungen			
Verminderte Neutrophilenzahl	67 (15,1) NE [NE; NE]	1 (0,5) NE [NE; NE]	35,95 [4,99; 258,99]; <0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Myalgie	0	0	-[c]

Endpunkt	Palbociclib+Letrozol n/444 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Letrozol n/222 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b]
Schmerz in einer Extremität	1 (0,2) NE [NE; NE]	3 (1,4) NE [NE; NE]	0,17 [0,02 ;1,61]; 0,0782
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Trockene Haut	0	0	-[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	0	0	-[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Nasopharyngitis	0	0	-[c]
Harnwegs-infektion	5 (1,1) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 5,51 [0,31; 99,24]; 0,2471
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	0	0	-[c]
Psychiatrische Erkrankungen			
Angst	0	0	-[c]
Schlaflosigkeit	0	0	-[c]

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] wenn keine Ereignisse in keinem der beiden Behandlungsarme auftraten wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt. Vgl. auch den Studienbericht.
[d] für dieses Unerwünschte Ereignis sind keine Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 definiert
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; NE: nicht erreicht; RR; Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

Bei Betrachtung der zusätzlich dargestellten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich nur bei Verminderter Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 35,95 [4,99; 258,99]; p<0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergebnisse der Studie PALOMA-3 zur Endpunktkategorie Morbidität

Analog zum Dossier werden die Subgruppenergebnisse nach „Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen“ unabhängig von einem Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt Merkmal Ausprägung	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Geografische Region			
Asien-Pazifik	16/77 (20,8) NE [8,1; NE]	7/36 (19,4) NE [NE; NE]	1,03 [0,42; 2,51]; 0,9449
Europa	8/111 (7,2) NE [7,6; NE]	14/55 (25,5) NE [NE; NE]	0,24 [0,10; 0,58]; 0,0005
Nordamerika	29/157 (18,5) NE [NE; NE]	34/81 (42,0) 8,8 [5,7; NE]	0,36 [0,22; 0,59]; <0,0001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen			
ja	36/212 (17,0) NE [NE; NE]	34/104 (32,7) NE [7,4; NE]	0,44 [0,27; 0,70]; 0,0004
nein	17/133 (12,8) NE [NE; NE]	21/68 (30,9) NE [8,8; NE]	0,36 [0,19; 0,69]; 0,0012
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: ECOG-PS			
0	19/205 (9,3) NE [NE; NE]	16/114 (14,0) NE [NE; NE]	0,62 [0,32; 1,21]; 0,1565
1-2	7/140 (5,0) NE [NE; NE]	12/58 (20,7) NE [8,8; NE]	0,22 [0,09; 0,55]; 0,0004

Endpunkt Merkmal Ausprägung	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen			
ja	19/212 (9,0) NE [NE; NE]	20/104(19,2) NE [NE; NE]	0,42 [0,22; 0,79]; 0,0051
nein	7/133 (5,3) NE [NE; NE]	8/68 (11,8) NE [8,8; NE]	0,42 [0,15; 1,17]; 0,0878

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, NE: nicht erreicht

Tabelle 18: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt Merkmal Ausprägung	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Alter			
<65 Jahre	32/188 (17,0) NE [9,0; NE]	28/93 (30,1) NE [7,5; NE]	0,51 [0,31; 0,84]; 0,0078
≥65 Jahre	9/86 (10,5) NE [NE; NE]	14/43 (32,6) NE [5,7; NE]	0,26 [0,11; 0,59]; 0,0006
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Geografische Region			
Asien-Pazifik	11/47 (23,4) 8,1 [8,1; NE]	5/24 (20,8) NE [NE; NE]	1,11 [0,38; 3,19]; 0,8524
Europa	7/97 (7,2) NE [7,6; NE]	11/43 (25,6) NE [NE; NE]	0,24 [0,09; 0,61]; 0,0013
Nordamerika	23/130 (17,7) NE [NE; NE]	26/69 (37,7) 8,8 [6,3; NE]	0,39 [0,22; 0,69]; 0,0007
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen			
ja	24/142 (16,9) NE [NE; NE]	22/70 (31,4) NE [7,4; NE]	0,45 [0,25; 0,80]; 0,0053
nein	17/132 (12,9) NE [NE; NE]	20/66 (30,3) NE [8,8; NE]	0,38 [0,20; 0,72]; 0,0020
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: ECOG-PS			
0	14/151 (9,3) NE [NE; NE]	11/85 (12,9) NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,45]; 0,2927
1-2	5/123 (4,1)	9/51 (17,6)	0,22 [0,07; 0,64]; 0,0024

Endpunkt Merkmal Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b]
	NE [NE; NE]	NE [8,8; NE]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen			
ja	12/142 (8,5) NE [NE; NE]	13/70 (18,6) NE [7,5; NE]	0,39 [0,18; 0,86]; 0,0156
nein	7/132 (5,3) NE [NE; NE]	7/66 (10,6) NE [8,8; NE]	0,48 [0,17; 1,36]; 0,1568

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NE: nicht erreicht

Tabelle 19: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt Merkmal Ausprägung	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: ECOG-PS			
0	9/54 (16,7) NE [NE; NE]	9/29 (31,0) NE [3,9; NE]	0,50 [0,20; 1,27]; 0,1380
1-2	3/17 (17,6) NE [4,1; NE]	4/7 (57,1) 2,2 [1,7; NE]	0,18 [0,04; 0,82]; 0,0135
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien			
ja	6/51 (11,8) NE [NE; NE]	10/25 (40,0) NE [2,6; NE]	0,25 [0,09; 0,69]; 0,0038
nein	6/20 (30,0) NE [3,4; NE]	3/11 (27,3) NE [1,9; NE]	0,94 [0,23; 3,75]; 0,9275

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NE: nicht erreicht

Ergebnisse der Studie PALOMA-3 zur Endpunktkategorie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 20: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA 3, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=174	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Baseline	335 (100)	335 (100)	166 (100)	166 (100)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	327 (99,4)	164 (98,8)	163 (99,4)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	281 (98,6)	125 (75,3)	123 (98,4)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	267 (97,1)	109 (65,7)	108 (99,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	169 (99,4)	59 (35,5)	58 (98,3)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	88 (97,8)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	76 (86,4)
Symptome im Brustbereich				
Baseline	335 (100)	330 (98,5)	166 (100)	166 (100)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	326 (99,1)	164 (98,8)	161 (98,2)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	279 (97,9)	125 (75,3)	121 (96,8)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	266 (96,7)	109 (65,7)	108 (99,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	167 (98,2)	59 (35,5)	58 (98,3)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	87 (96,7)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	81 (84,4)	88 (53,0)	76 (86,4)
Symptome im Armbereich				
Baseline	335 (100)	334 (99,7)	166 (100)	166 (100)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	327 (99,4)	164 (98,8)	163 (99,4)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	281 (98,6)	125 (75,3)	122 (97,6)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	266 (96,7)	109 (65,7)	108 (99,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	168 (98,8)	59 (35,5)	58 (98,3)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	88 (97,8)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	76 (86,4)

Belastung durch Haarausfall				
Baseline	335 (100)	104 (31,0)	166 (100)	55 (33,1)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	113 (34,3)	164 (98,8)	59 (36,0)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	121 (42,5)	125 (75,3)	48 (38,4)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	104 (37,8)	109 (65,7)	47 (43,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	79 (46,5)	59 (35,5)	25 (42,4)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	46 (51,1)	24 (14,5)	11 (45,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	15 (46,9)	9 (5,4)	5 (55,6)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	3 (37,5)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	1 (50,0)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	33 (34,4)	88 (53,0)	25 (28,4)
Körperbild				
Baseline	335 (100)	333 (99,4)	166 (100)	164 (98,8)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	327 (99,4)	164 (98,8)	162 (98,8)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	280 (98,2)	125 (75,3)	122 (97,6)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	267 (97,1)	109 (65,7)	107 (98,2)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	169 (99,4)	59 (35,5)	57 (96,6)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	88 (97,8)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	75 (85,2)
Sexuelle Aktivität				
Baseline	335 (100)	321 (95,8)	166 (100)	164 (98,8)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	318 (96,7)	164 (98,8)	162 (98,8)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	269 (94,4)	125 (75,3)	122 (97,6)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	248 (90,2)	109 (65,7)	107 (98,2)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	155 (91,2)	59 (35,5)	57 (96,6)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	82 (91,1)	24 (14,5)	22 (91,7)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	28 (87,5)	9 (5,4)	8 (88,9)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	7 (87,5)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	1 (50,0)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	81 (84,4)	88 (53,0)	73 (83,0)
Freude an Sex				
Baseline	335 (100)	141 (42,1)	166 (100)	64 (38,6)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	130 (39,5)	164 (98,8)	56 (34,1)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	103 (36,1)	125 (75,3)	41 (32,8)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	107 (38,9)	109 (65,7)	36 (33,0)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	76 (44,7)	59 (35,5)	16 (27,1)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	36 (40,0)	24 (14,5)	8 (33,3)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	15 (46,9)	9 (5,4)	2 (22,2)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	4 (50,0)	1 (0,6)	1 (100)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=174	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	0	1 (0,6)	0
Behandlungsende	96 (28,7)	30 (31,3)	88 (53,0)	26 (29,5)
Zukunftsperspektive				
Baseline	335 (100)	333 (99,4)	166 (100)	165 (99,4)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	325 (98,8)	164 (98,8)	162 (98,8)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	278 (97,5)	125 (75,3)	120 (96,0)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	266 (96,7)	109 (65,7)	107 (98,2)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	169 (99,4)	59 (35,5)	57 (96,6)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	88 (97,8)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	81 (84,4)	88 (53,0)	75 (85,2)
N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt				

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-BR23 werden im Folgenden für die einzelnen Skalen betrachtet. Die Angaben zu den Analysesets gelten analog zum EORTC QLQ-C30.

Die Skalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Körperbild, Sexuelle Aktivität (mit einer Ausnahme) und Zukunftsperspektive zeigen - bezogen auf das PRO-Analysis-Set – stets Rücklaufquoten von über 80%. Bezieht man die Anzahl Patientinnen mit vorliegendem Score auf das PRO-Analysis-Set zum jeweiligen Zeitpunkt zuzüglich der Differenz bei Baseline zum ITT-Analysis-Set (347-335=12 Patientinnen unter Palbociclib, 174-166=8 Patientinnen im Vergleichsarm) liegen die Rücklaufquoten bis einschließlich Zyklus 6 auch bezogen auf die ITT-Population bei mindestens 80%. In späteren Zyklen lässt die kleinere Anzahl Patientinnen unter Behandlung diese Abschätzung zu grob werden, um auf die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population schließen zu können.

Zu Behandlungsende ist diese Abschätzung ebenfalls nur mit hoher Unsicherheit möglich, die Rücklaufquoten werden hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach stark unterschätzt. Dennoch ergeben sich hier minimale Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population von stets mehr als 75%. Von realen Rücklaufquoten von 80% kann also ausgegangen werden.

Die Fragen zur Skala Belastung durch Haarausfall soll nur von Patientinnen beantwortet werden, die Haarausfall haben. Die Fragen zur Skala Freude an Sex soll nur von Patientinnen beantwortet werden, die die Frage nach der sexuellen Aktivität mit „ja“ beantwortet hatten. Bei beiden Skalen ist die Anzahl Patientinnen unter Risiko geringer, die geringeren Rücklaufquoten bezogen auf das PRO- bzw. ITT-Analysis-Set im Wesentlichen darin begründet.

Die Rücklaufquoten in den Subpopulationen Postmenopausale Patientinnen, Prä-/perimenopausale Patientinnen sowie Postmenopausale Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen zeigen analoge Ergebnisse bezüglich der Rücklaufquoten. Die Tabellen finden sich nachstehend.

Tabelle 21: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Postmenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=266**	**Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben**	**Placebo+ Fulvestrant N=132**	**Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben**
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set		**Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set**	
	N_t (%)	**n (%)**	**N_t (%)**	**n (%)**
Baseline	266 (100)	255 (95,9)	132 (100)	127 (96,2)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	245 (93,2)	131 (99,2)	120 (91,6)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	214 (93,9)	103 (78,0)	97 (94,2)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	207 (93,7)	88 (66,7)	81 (92,0)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	127 (94,1)	44 (33,3)	40 (90,9)
Zyklus 8 Tag 1	75 (28,2)	75 (100)	21 (15,9)	19 (90,5)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	24 (92,3)	7 (5,3)	6 (85,7)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	5 (83,3)	1 (0,8)	0
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	0
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	56 (77,8)
N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt				

Tabelle 22: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Prämenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben	Placebo+ Fulvestrant N=34	Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Baseline	69 (100)	66 (95,7)	34 (100)	32 (94,1)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	64 (97,0)	33 (97,1)	32 (97,0)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	54 (94,7)	22 (64,7)	19 (86,4)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	53 (98,1)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	34 (97,1)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	12 (92,3)	3 (8,8)	2 (66,7)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	13 (81,3)
N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt				

Tabelle 23: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Postmenopausale Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=138	Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben	Placebo+ Fulvestrant N=67	Patientinnen, die alle Fragen beantwortet haben
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Baseline	138 (100)	131 (94,9)	67 (100)	64 (95,5)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	126 (92,0)	66 (98,5)	59 (89,4)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	111 (94,1)	49 (73,1)	45 (91,8)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	107 (95,5)	44 (65,7)	39 (88,6)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	66 (93,0)	23 (34,3)	21 (91,3)
Zyklus 8 Tag 1	39 (28,3)	39 (100)	11 (16,4)	9 (81,8)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	10 (100)	4 (6,0)	3 (75,0)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	0
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	26 (78,8)
N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt				

Tabelle 24: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Postmenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=266**	**Patientinnen mit vorliegendem Score**	**Placebo+ Fulvestrant N=132**	**Patientinnen mit vorliegendem Score**
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	**n (%)**	**Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)**	**n (%)**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Baseline	266 (100)	266 (100)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	261 (99,2)	131 (99,2)	130 (99,2)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	224 (98,2)	103 (78,0)	103 (100)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	213 (96,4)	89 (67,4)	88 (98,9)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	134 (99,3)	44 (33,3)	44 (100)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	75 (97,4)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	62 (86,1)
Symptome im Brustbereich				
Baseline	266 (100)	261 (98,1)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	260 (98,9)	131 (99,2)	128 (97,7)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	222 (97,4)	103 (78,0)	101 (98,1)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	212 (95,9)	89 (67,4)	88 (98,9)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	132 (97,8)	44 (33,3)	44 (100)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	74 (96,1)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	65 (85,5)	72 (54,5)	62 (86,1)
Symptome im Armbereich				
Baseline	266 (100)	265 (99,6)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	261 (99,2)	131 (99,2)	130 (99,2)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	224 (98,2)	103 (78,0)	102 (99,0)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	212 (95,9)	89 (67,4)	88 (98,9)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	133 (98,5)	44 (33,3)	44 (100)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	75 (97,4)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=132	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	62 (86,1)
Belastung durch Haarausfall				
Baseline	266 (100)	91 (34,2)	132 (100)	47 (35,6)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	94 (35,7)	131 (99,2)	46 (35,1)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	98 (43,0)	103 (78,0)	44 (42,7)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	84 (38,0)	89 (67,4)	39 (43,8)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	63 (46,7)	44 (33,3)	19 (43,2)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	39 (50,6)	21 (15,9)	10 (47,6)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	11 (42,3)	7 (5,3)	4 (57,1)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	2 (33,3)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	1 (50,0)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	28 (36,8)	72 (54,5)	22 (30,6)
Körperbild				
Baseline	266 (100)	265 (99,6)	132 (100)	131 (99,2)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	261 (99,2)	131 (99,2)	129 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	223 (97,8)	103 (78,0)	102 (99,0)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	213 (96,4)	89 (67,4)	87 (97,8)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	134 (99,3)	44 (33,3)	43 (97,7)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	75 (97,4)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	61 (84,7)
Sexuelle Aktivität				
Baseline	266 (100)	254 (95,5)	132 (100)	130 (98,5)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	252 (95,8)	131 (99,2)	129 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	213 (93,4)	103 (78,0)	102 (99,0)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	195 (88,2)	89 (67,4)	87 (97,8)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	121 (89,6)	44 (33,3)	43 (97,7)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	69 (89,6)	21 (15,9)	19 (90,5)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=132	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	23 (88,5)	7 (5,3)	6 (85,7)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	5 (83,3)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	1 (50,0)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	60 (83,3)
Freude an Sex				
Baseline	266 (100)	100 (37,6)	132 (100)	55 (41,7)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	95 (36,1)	131 (99,2)	47 (35,9)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	73 (32,0)	103 (78,0)	36 (35,0)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	76 (34,4)	89 (67,4)	31 (34,8)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	56 (41,5)	44 (33,3)	13 (29,5)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	26 (33,8)	21 (15,9)	8 (38,1)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	10 (38,5)	7 (5,3)	2 (28,6)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	3 (50,0)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Behandlungsende	76 (28,6)	23 (30,3)	72 (54,5)	24 (33,3)
Zukunftsperspektive				
Baseline	266 (100)	265 (99,6)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	259 (98,5)	131 (99,2)	129 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	221 (96,9)	103 (78,0)	101 (98,1)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	212 (95,9)	89 (67,4)	87 (97,8)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	134 (99,3)	44 (33,3)	43 (97,7)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28,9)	75 (97,4)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	65 (85,5)	72 (54,5)	61 (84,7)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt

Tabelle 25: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Prämenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=69**	**Patientinnen mit vorliegendem Score**	**Placebo+ Fulvestrant N=34**	**Patientinnen mit vorliegendem Score**
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	**n (%)**	**Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)**	**n (%)**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Baseline	69 (100)	69 (100)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)
Symptome im Brustbereich				
Baseline	69 (100)	69 (100)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)
Symptome im Armbereich				
Baseline	69 (100)	69 (100)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=69 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)	Placebo+ Fulvestrant N=34 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)
Belastung durch Haarausfall				
Baseline	69 (100)	13 (18,8)	34 (100)	8 (23,5)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	19 (28,8)	33 (97,1)	13 (39,4)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	23 (40,4)	22 (64,7)	4 (18,2)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	20 (37,0)	20 (58,8)	8 (40,0)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	16 (45,7)	15 (44,1)	6 (40,0)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	7 (53,8)	3 (8,8)	1 (33,3)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	4 (66,7)	2 (5,9)	1 (50,0)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	1 (50,0)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	5 (25,0)	16 (47,1)	3 (18,8)
Körperbild				
Baseline	69 (100)	68 (98,6)	34 (100)	33 (97,1)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)
Sexuelle Aktivität				
Baseline	69 (100)	67 (97,1)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	56 (98,2)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	53 (98,1)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	34 (97,1)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=69 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)	Placebo+ Fulvestrant N=34 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	15 (75,0)	16 (47,1)	13 (81,3)
Freude an Sex				
Baseline	69 (100)	41 (59,4)	34 (100)	9 (26,5)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	35 (53,0)	33 (97,1)	9 (27,3)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	30 (52,6)	22 (64,7)	5 (22,7)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	31 (57,4)	20 (58,8)	5 (25,0)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	20 (57,1)	15 (44,1)	3 (20,0)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	10 (76,9)	3 (8,8)	0
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	0
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	1 (50,0)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	7 (35,0)	16 (47,1)	2 (12,5)
Zukunftsperspektive				
Baseline	69 (100)	68 (98,6)	34 (100)	33 (97,1)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	19 (86,4)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)

N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt

Tabelle 26: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Postmenopausale Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=138	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=67	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Baseline	138 (100)	138 (100)	67 (100)	67 (100)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	135 (98,5)	66 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	116 (98,3)	49 (73,1)	49 (100)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	110 (98,2)	44 (65,7)	44 (100)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	70 (98,6)	23 (34,3)	23 (100)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	40 (97,6)	11 (16,4)	10 (90,9)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	4 (100)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	29 (87,9)
Symptome im Brustbereich				
Baseline	138 (100)	136 (98,6)	67 (100)	67 (100)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	135 (98,5)	66 (98,5)	63 (95,5)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	114 (96,6)	49 (73,1)	47 (95,9)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	109 (97,3)	44 (65,7)	44 (100)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	68 (95,8)	23 (34,3)	23 (100)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	40 (97,6)	11 (16,4)	10 (90,9)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	4 (100)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	29 (87,9)
Symptome im Armbereich				
Baseline	138 (100)	137 (99,3)	67 (100)	67 (100)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	135 (98,5)	66 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	116 (98,3)	49 (73,1)	48 (98,0)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	109 (97,3)	44 (65,7)	44 (100)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	69 (97,2)	23 (34,3)	23 (100)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	40 (97,6)	11 (16,4)	10 (90,9)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=138 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)	Placebo+ Fulvestrant N=67 Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	Patientinnen mit vorliegendem Score n (%)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	4 (100)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	29 (87,9)
Belastung durch Haarausfall				
Baseline	138 (100)	52 (37,7)	67 (100)	24 (35,8)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	49 (35,8)	66 (98,5)	23 (34,8)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	55 (46,6)	49 (73,1)	22 (44,9)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	42 (37,5)	44 (65,7)	16 (36,4)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	36 (50,7)	23 (34,3)	8 (34,8)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	24 (58,5)	11 (16,4)	4 (36,4)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	5 (50,0)	4 (6,0)	2 (50,0)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	14 (33,3)	33 (49,3)	13 (39,4)
Körperbild				
Baseline	138 (100)	138 (100)	67 (100)	66 (98,5)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	135 (98,5)	66 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	116 (98,3)	49 (73,1)	49 (100)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	110 (98,2)	44 (65,7)	44 (100)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	70 (98,6)	23 (34,3)	23 (100)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	40 (97,6)	11 (16,4)	10 (90,9)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	4 (100)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	29 (87,9)
Sexuelle Aktivität				
Baseline	138 (100)	134 (97,1)	67 (100)	65 (97,0)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	132 (96,4)	66 (98,5)	64 (97,0)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	114 (96,6)	49 (73,1)	48 (98,0)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	102 (91,1)	44 (65,7)	43 (97,7)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	66 (93,0)	23 (34,3)	22 (95,7)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=138	Patientinnen mit vorliegendem Score	Placebo+ Fulvestrant N=67	Patientinnen mit vorliegendem Score
	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)	Patientinnen in der Studie, PRO-Analysis-Set N_t (%)	n (%)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	39 (95,1)	11 (16,4)	9 (81,8)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	3 (75,0)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	27 (81,8)
Freude an Sex				
Baseline	138 (100)	57 (41,3)	67 (100)	29 (43,3)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	57 (41,6)	66 (98,5)	25 (37,9)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	41 (34,7)	49 (73,1)	16 (32,7)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	36 (32,1)	44 (65,7)	17 (38,6)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	30 (42,3)	23 (34,3)	8 (34,8)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	14 (34,1)	11 (16,4)	4 (36,4)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	2 (20,0)	4 (6,0)	1 (25,0)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	0
Behandlungsende	42 (30,4)	17 (40,5)	33 (49,3)	14 (42,4)
Zukunftsperspektive				
Baseline	138 (100)	138 (100)	67 (100)	67 (100)
Zyklus 2 Tag 1	137 (99,3)	133 (97,1)	66 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	118 (85,5)	114 (96,6)	49 (73,1)	48 (98,0)
Zyklus 4 Tag 1	112 (81,2)	109 (97,3)	44 (65,7)	44 (100)
Zyklus 6 Tag 1	71 (51,4)	70 (98,6)	23 (34,3)	23 (100)
Zyklus 8 Tag 1	41 (29,7)	40 (97,6)	11 (16,4)	10 (90,9)
Zyklus 10 Tag 1	10 (7,2)	9 (90,0)	4 (6,0)	4 (100)
Zyklus 12 Tag 1	1 (0,7)	1 (100)	1 (1,5)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	0	0	1 (1,5)	1 (100)
Behandlungsende	42 (30,4)	37 (88,1)	33 (49,3)	29 (87,9)

N_t: Patientinnen im PRO-Analysis Set zum jeweils angegebenen Zeitpunkt

Ergebnisse der Studie PALOMA-3 zur Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 27: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	167/345 (48,4) NE [1,9; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 167,50 [10,50; 2672,90]; 0,0003 323,74 [20,01; 5238,32]; <0,0001 0,48 [0,43; 0,54]; <0,0001
Anämie	8/345 (2,3) NE [NE; NE]	3/172 (1,7) NE [NE; NE]	1,33 [0,35; 5,01]; 0,6743 1,33 [0,36; 4,95]; 0,6711 1,34 [0,35; 5,11]; 0,6707 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6549
Leukopenie	47/345 (13,6) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 47,50 [2,95; 765,94]; 0,0065 54,90 [3,36; 896,20]; 0,0049 0,14 [0,10; 0,17]; <0,0001
Thrombozytopenie	5/345 (1,4) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 5,50 [0,31; 98,89]; 0,2475 5,57 [0,31; 101,36]; 0,2458 0,01 [0,00; 0,03]; 0,0654
Febrile Neutropenie	2/345 (0,6) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	1,01 [0,09; 11,12]; 0,9946 1,00 [0,09; 10,92]; 0,9981 1,00 [0,09; 11,07]; 0,9981 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9981
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	7/345 (2,0) NE [NE; NE]	2/172 (1,2) NE [NE; NE]	1,68 [0,35; 8,10]; 0,5119 1,74 [0,37; 8,31]; 0,4845 1,76 [0,36; 8,57]; 0,4836 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4375
Asthenie	0/345 (0,0) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	0/345 (0,0)	1/172 (0,6)	n. b.

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,17 [0,01; 4,07]; 0,2718 0,17 [0,01; 4,08]; 0,2714 -0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4282
Diarrhö	0/345 (0,0) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	n. b. 0,17 [0,01; 4,07]; 0,2718 0,17 [0,01; 4,08]; 0,2714 -0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4282
Erbrechen	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	0,50 [0,03; 8,02]; 0,6186 0,50 [0,03; 7,92]; 0,6218 0,50 [0,03; 8,00]; 0,6219 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6527
Stomatitis	2/345 (0,6) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,50 [0,12; 51,79]; 0,5535 2,51 [0,12; 52,59]; 0,5530 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3431
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Schwindelgefühl	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	41/345 (11,9) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	21,48 [2,96; 156,15]; <0,0001 20,44 [2,84; 147,35]; 0,0028 23,06 [3,14; 169,15]; 0,0020 0,11 [0,08; 0,15]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	5/345 (1,4) NE [NE; NE]	2/172 (1,2) NE [NE; NE]	1,23 [0,24; 6,32]; 0,8073 1,25 [0,24; 6,36]; 0,7911 1,25 [0,24; 6,51]; 0,7910 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7830
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0/345 (0,0) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Rücken-schmerzen	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	4/172 (2,3) NE [NE; NE]	0,37 [0,08; 1,67]; 0,1806 0,37 [0,08; 1,65]; 0,1944 0,37 [0,08; 1,66]; 0,1944 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,2453
Schmerzen des Bewegungs-apparates	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	0,51 [0,03; 8,14]; 0,6267 0,50 [0,03; 7,92]; 0,6218 0,50 [0,03; 8,00]; 0,6219 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6527
Knochen-schmerzen	2/345 (0,6) NE [NE; NE]	2/172 (1,2) NE [NE; NE]	0,50 [0,07; 3,55]; 0,4792 0,50 [0,07; 3,51]; 0,4845 0,50 [0,07; 3,55]; 0,4846 -0,01 [-0,02; 0,01]; 0,5235
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	0/345 (0,0) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Hautausschlag	2/345 (0,6) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,50 [0,12; 51,79]; 0,5535 2,51 [0,12; 52,59]; 0,5530 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3431
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064 3,53 [0,18; 68,64]; 0,4055 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1978
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	0,51 [0,03; 8,15]; 0,6273 0,50 [0,03; 7,92]; 0,6218 0,50 [0,03; 8,00]; 0,6219 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6527

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
Lungenembolie	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064 3,53 [0,18; 68,64]; 0,4055 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1978
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen all-gemein	6/345 (1,7) NE [NE; NE]	3/172 (1,7) NE [NE; NE]	1,01 [0,25; 4,02]; 0,9947 1,00 [0,25; 3,94]; 0,9967 1,00 [0,25; 4,04]; 0,9967 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9967
Infektionen der oberen Atem-wege	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Influenza	0/345 (0,0) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 28: Ergebnisse für ergänzte UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/172 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Augenerkrankungen			
Augen-erkrankungen (SOC)	0	0	-[c]
Herzerkrankungen			
Herz-erkrankungen (SOC)	1 (0,3) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Obstipation	0	0	-[c]
Untersuchungen			
Verminderte Neutrophilen-zahl	53 (15,4) NE [NE; NE]	1 (0,6) NE [NE; NE]	28,39 [3,93; 205,13]; <0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Schmerz in einer Extremität	0 NE [NE; NE]	3 (1,7) NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 0,07 [0,00; 1,38]; 0,0803
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	0	0	-[c]
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	0	0	-[c]

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] wenn keine Ereignisse in keinem der beiden Behandlungsarme auftraten wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt. Vgl. auch die Zusatzanalysen [REFERENZ ZUSATZANALYSEN PAL-3].
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NE: nicht erreicht; SOC: System Organ Class

Tabelle 29: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Post-menopausale Patientinnen**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/136 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	125/274 (45,6) NE [2,8; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 125,04 [7,84; 1995,03]; 0,0006 229,17 [14,12; 3720,01]; 0,0001 0,46 [0,40; 0,52]; <0,0001
Anämie	6/274 (2,2) NE [NE; NE]	3/136 (2,2) NE [NE; NE]	0,99 [0,25; 3,98]; 0,9933 0,99 [0,25; 3,91]; 0,9916 0,99 [0,24; 4,03]; 0,9916 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9917
Leukopenie	36/274 (13,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 36,37 [2,25; 588,08]; 0,0114 41,78 [2,54; 686,12]; 0,0090 0,13 [0,09; 0,17]; <0,0001
Thrombozyto-penie	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 3,49 [0,18; 67,03]; 0,4076 3,52 [0,18; 68,62]; 0,4064 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1977
Febrile Neu-tropenie	2/274 (0,7) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	1,00 [0,09; 11,06]; 0,9984 0,99 [0,09; 10,85]; 0,9952 0,99 [0,09; 11,04]; 0,9952 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9952
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	7/274 (2,6) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	1,67 [0,35; 8,03]; 0,5189 1,74 [0,37; 8,25]; 0,4872 1,76 [0,36; 8,57]; 0,4861 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4403
Asthenie	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	n. b. 0,17 [0,01; 4,05]; 0,2706 0,16 [0,01; 4,07]; 0,2701

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
			-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4269
Diarrhö	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erbrechen	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	0,50 [0,03; 7,96]; 0,6149 0,50 [0,03; 7,88]; 0,6194 0,49 [0,03; 7,97]; 0,6195 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6508
Stomatitis	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Schwindelgefühl	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	29/274 (10,6) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	15,03 [2,05; 110,36]; 0,0004 14,39 [1,98; 104,55]; 0,0084 15,98 [2,15; 118,61]; 0,0067 0,10 [0,06; 0,14]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	0,74 [0,12; 4,40]; 0,7356 0,74 [0,13; 4,40]; 0,7449 0,74 [0,12; 4,49]; 0,7451 0,00 [-0,03; 0,02]; 0,7559
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
Arthralgie	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Rücken-schmerzen	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	1,49 [0,16; 14,32]; 0,7283 1,49 [0,16; 14,18]; 0,7292 1,49 [0,15; 14,50]; 0,7290 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7095
Schmerzen des Bewegungs-apparates	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Knochen-schmerzen	2/274 (0,7) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	0,50 [0,07; 3,56]; 0,4813 0,50 [0,07; 3,49]; 0,4812 0,49 [0,07; 3,54]; 0,4814 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,5207
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Hautausschlag	2/274 (0,7) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,49 [0,12; 51,53]; 0,5549 2,50 [0,12; 52,53]; 0,5543 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3432
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n.b. 3,49 [0,18; 67,03]; 0,4076 3,52 [0,18; 68,62]; 0,4064 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	0,52 [0,03; 8,39]; 0,6424 0,50 [0,03; 7,88]; 0,6194 0,49 [0,03; 7,97]; 0,6195 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6508
Lungenembolie	3/274 (1,1)	0/136 (0,0)	n. b.

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	3,49 [0,18; 67,03]; 0,4076 3,52 [0,18; 68,62]; 0,4064 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1977
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	5/274 (1,8) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	1,25 [0,24; 6,44]; 0,7905 1,24 [0,24; 6,31]; 0,7949 1,25 [0,24; 6,50]; 0,7947 0,00 [-0,02; 0,03]; 0,7870
Infektionen der oberen Atemwege	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Influenza	0/274 (0,0) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich in der Studie PALOMA-3 bei postmenopausalen Patientinnen bei folgenden UE keine statistisch signifikanten Unterschiede: Anämie, Thrombozytopenie, Febrile Neutropenie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Kopfschmerzen, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen allgemein und Infektionen der oberen Atemwege.

Bei folgenden UE von besonderem Interesse traten bei postmenopausalen Patientinnen in keinem der Behandlungsarme Fälle vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf: Asthenie, Diarrhö, Schwindelgefühl, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Haarausfall und Influenza.

Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bei postmenopausalen Patientinnen zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zeigten sich bei

Neutropenie (keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 125,04 [7,84; 1995,03]; p=0,0006),

Leukopenie (keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 36,37 [2,25; 588,08]; p=0,0114) und

Verminderte Leukozytenzahl (HR [95%-KI]: 15,03 [2,05; 110,36]; p=0,0004).

Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bei postmenopausalen Patientinnen zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant wurden nicht beobachtet.

Tabelle 30: Ergebnisse für ergänzte UE CTCAE-Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Post-menopausale Patientinnen**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/136 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
Augenerkrankungen			
Augen-erkrankungen (SOC)	0	0	-[c]
Herzerkrankungen			
Herz-erkrankungen (SOC)	1 (0,4) NE [NE; NE]	0 NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Obstipation	0	0	-[c]
Untersuchungen			
Verminderte Neutrophilen-zahl	40 (14,6) NE [NE; NE]	1 (0,7) NE [NE; NE]	21,16 [2,91; 153,91]; <0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Schmerz in einer Extremität	0 NE [NE; NE]	2 (1,5) NE [NE; NE]	HR nicht berechenbar RR: 0,10 [0,00; 2,06]; 0,1357
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	0	0	-[c]
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	0	0	-[c]

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] wenn keine Ereignisse in keinem der beiden Behandlungsarme auftraten wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt. Vgl. auch die Zusatzanalysen [REFERENZ ZUSATZANALYSEN PAL-3].
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; NE: nicht erreicht; SOC: System Organ Class

Tabelle 31: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis Set, **Prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/36 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	42/71 (59,2) 1,4 [0,6; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 43,68 [2,77; 689,96]; 0,0073 105,17 [6,21; 1782,10]; 0,0013 0,59 [0,47; 0,71]; <0,0001
Anämie	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389 2,63 [0,12; 56,15]; 0,5367 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3270
Leukopenie	11/71 (15,5) NE [9,2; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 11,82 [0,72; 195,05]; 0,0842 13,88 [0,79; 242,56]; 0,0716 0,15 [0,06; 0,25]; 0,0010
Thrombozyto-penie	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389 2,63 [0,12; 56,15]; 0,5367 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3270
Febrile Neu-tropenie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Asthenie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b.

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
			n. b.
Diarrhö	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	n. b. 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762 0,17 [0,01; 4,17]; 0,2744 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4121
Erbrechen	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Stomatitis	1/71 (1,4) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,54 [0,06; 36,92]; 0,7894 1,55 [0,06; 39,09]; 0,7890 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,5788
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Schwindelgefühl	1/71 (1,4) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 1,54 [0,06; 36,92]; 0,7894 1,55 [0,06; 39,09]; 0,7890 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,5788
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	12/71 (16,9) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 12,85 [0,78; 211,01]; 0,0738 15,34 [0,88; 266,88]; 0,0610 0,17 [0,07; 0,26]; 0,0005
Erhöhte Aspar-tat-Amino-transferase	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389 2,63 [0,12; 56,15]; 0,5367 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3270
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
Arthralgie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Rücken-schmerzen	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	3/36 (8,3) NE [NE; NE]	n. b. 0,07 [0,00; 1,38]; 0,0813 0,07 [0,00; 1,33]; 0,0765 -0,08 [-0,18; 0,01]; 0,0896
Schmerzen des Bewegungs-apparates	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	n. b. 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762 0,17 [0,01; 4,17]; 0,2744 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4121
Knochen-schmerzen	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Hautausschlag	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Lungenembolie	0/71 (0,0)	0/36 (0,0)	n. b.

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	1/71 (1,4) NE [NE; NE]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	0,53 [0,03; 8,40]; 0,6433 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274 0,50 [0,03; 8,23]; 0,6277 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,6561
Infektionen der oberen Atemwege	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.
Influenza	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. n. b. n. b. n. b.

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja versus nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja versus nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
[c] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bezüglich der UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich in der Studie PALOMA-3 bei prä-/perimenopausalen Patientinnen bei folgenden UE keine signifikanten Unterschiede: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Stomatitis, Schwindelgefühl, Verminderte Leukozytenzahl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates und Infektionen allgemein.

Bei folgenden UE von besonderem Interesse traten bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in keinem der Behandlungsarme Fälle vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf: Febrile Neutropenie, Fatigue, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Knochenschmerzen, Haarausfall, Hautausschlag, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen der oberen Atemwege und Influenza.

Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zeigten sich bei

Neutropenie (keine Ereignisse im Kontrollarm, HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 43,68 [2,77; 689,96]; p=0,0073)

Statistisch signifikante Ergebnisse bei UE von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant wurden nicht beobachtet.

Zusammenfassende Darstellung einzelner Subpopulationen des Anwendungsgebietes B

Tabelle 32: Übersicht über die Resultate auf Endpunktebene – Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant** **HR [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,59 [0,16; 2,18]; 0,4200 STE-Analyse: Ableitung aus PFS über STE-Analyse Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Zusatznutzen**, Ausmaß nicht quantifizierbar
Morbidität		
PFS	0,46 [0,29; 0,71]; 0,0004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,45 [0,25; 0,80]; 0,0053 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,39 [0,18; 0,86]; 0,0156 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	0,96 [0,66; 1,41]; 0,8656	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,94 [0,60; 1,46]; 0,7848	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,60 [0,39; 0,94]; 0,0228	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	0,69 [0,43; 1,10]; 0,1140	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,69 [0,42; 1,13]; 0,1382	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	1,11 [0,67; 1,85]; 0,6915	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	1,10 [0,66; 1,83]; 0,6951	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,22 [0,70; 2,14]; 0,4715	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	1,23 [0,60; 2,53]; 0,5786	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,00 [0,62; 1,59]; 0,9952	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,56 [0,30; 1,04]; 0,0661	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,51 [0,33; 0,77]; 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Belastung durch Haarausfall	1,48 [0,53; 4,09]; 0,4481	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,85 [0,56; 1,31]; 0,4760	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,69 [0,45; 1,07]; 0,0978	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,84 [0,50; 1,42]; 0,5113	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,76 [0,45; 1,27]; 0,2850	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	1,06 [0,67; 1,66]; 0,8521	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	0,78 [0,49; 1,25]; 0,3157	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	0,63 [0,39; 1,03]; 0,0632	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	0,79 [0,45; 1,39]; 0,4015	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,15 [0,49; 2,71]; 0,7500	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	0,52 [0,30; 0,89]; 0,0173 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,63 [0,28; 1,38]; 0,2415	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,48 [0,14; 1,66]; 0,2348	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	5,54 [3,21; 9,56]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	62,48 [8,70; 449,04]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	3,42 [1,44; 8,08]; 0,0029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Leukopenie	16,37 [2,23; 120,03]; 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Thrombozytopenie	HR nicht berechenbar RR: 16,38 [1,00; 269,19]; 0,0502	Zusatznutzen nicht belegt
Febrile Neutropenie	HR nicht berechenbar Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,55 [0,92; 2,60]; 0,0922	Zusatznutzen nicht belegt
Asthenie	1,29 [0,34; 4,88]; 0,7035	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Übelkeit	1,11 [0,64; 1,91]; 0,7235	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,57 [0,77; 3,21]; 0,2092	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	0,85 [0,41; 1,77]; 0,6592	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	6,84 [0,89; 52,46]; 0,0321	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	1,04 [0,55; 1,95]; 0,9016	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	1,01 [0,44; 2,35]; 0,9770	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		
Verminderte Leukozytenzahl	19,48 [2,67; 142,17]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	1,31 [0,35; 4,95]; 0,6884	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	HR nicht berechenbar Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0,51 [0,25; 1,03]; 0,0558	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,54 [0,23; 1,25]; 0,1452	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,54 [0,20; 1,49]; 0,2258	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	3,45 [0,43; 28,07]; 0,2167	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	1,19 [0,46; 3,06]; 0,7168	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	2,49 [0,85; 7,30]; 0,0840	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,94 [0,65; 5,80]; 0,2283	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,87 [0,70; 5,02]; 0,2039	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	HR nicht berechenbar RR: 1,49 [0,06; 36,10]; 0,8065	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	0,97 [0,58; 1,62], 0,8967	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen der oberen Atemwege	1,63 [0,45; 5,92]; 0,4541	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	0,16 [0,02; 1,50]; 0,0639	Zusatznutzen nicht belegt

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Resultate zum Zusatznutzen sind innerhalb der Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen nach vorangehender Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen in der Studie PALOMA-3 sämtlich konsistent mit denen der

Gesamtpopulation (vgl. Dossier). Es ist lediglich eine leicht erhöhte Unschärfe der Resultate erkennbar, die sich auf die kleinere Stichprobengröße zurückführen lässt. Selbst bei strenger Auslegung der durch den G-BA bestimmten zVT (*„Fulvestrant nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung“*) ändert sich für diese Patientinnen somit hinsichtlich der im Dossier getätigten Aussage bezüglich des Zusatznutzens nichts.

Tabelle 33 Übersicht über die Resultate auf Endpunktebene – **prä-/perimenopausale Patientinnen**

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	2,51 [0,29; 21,50]; 0,3841	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS	0,44 [0,23; 0,85]; 0,0123 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,39 [0,18; 0,86]; 0,0160 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,39 [0,14; 1,09]; 0,0623	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	1,06 [0,59; 1,87]; 0,7558	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,74 [0,41; 1,34]; 0,3300	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,63 [0,34; 1,19]; 0,1866	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	0,55 [0,26; 1,18]; 0,1223	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,86 [0,40; 1,84]; 0,7562	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	0,83 [0,40; 1,72]; 0,6779	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	0,91 [0,46; 1,79]; 0,7966	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhoe (Durchfall)	1,15 [0,55; 2,41]; 0,6890	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch finanzielle Schwierigkeiten	0,47 [0,19; 1,16]; 0,0975	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,66 [0,34; 1,29]; 0,2364	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,81 [0,32; 2,07]; 0,6720	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,84 [0,45; 1,59]; 0,5715	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	HR nicht berechenbar RR: 6,50 [0,38; 112,11]; 0,1976	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,76 [0,40; 1,44]; 0,3948	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,55 [0,29; 1,04]; 0,0674	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,96 [0,45; 2,06]; 0,9201	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,63 [0,30; 1,31]; 0,2149	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion	0,53 [0,29; 0,97]; 0,0358 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Soziale Funktion	0,99 [0,50; 1,94]; 0,9938	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	1,34 [0,62; 2,91]; 0,46611	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	1,37 [0,57; 3,30]; 0,4878	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,16 [0,31; 4,35]; 0,8046	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	1,13 [0,49; 2,58]; 0,7621	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,57 [0,19; 1,70]; 0,3059	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	HR nicht berechenbar RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	5,33 [2,61; 10,85]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	HR nicht berechenbar RR: 44,71 [2,83; 705,93]; 0,0069 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	4,11 [0,94; 17,99]; 0,0414 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht belegt
Leukopenie	HR nicht berechenbar RR: 15,93 [0,98; 258,88]; 0,0517	Zusatznutzen nicht belegt
Thrombozytopenie	HR nicht berechenbar RR: 9,76 [0,58; 163,16]; 0,1127	Zusatznutzen nicht belegt
Febrile Neutropenie	Kein Ereignis	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,00 [0,49; 2,05]; 0,9871	Zusatznutzen nicht belegt
Asthenie	0,24 [0,04; 1,31]; 0,0740	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	1,07 [0,54; 2,12]; 0,8446	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,39 [0,54; 3,56]; 0,4895	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	1,09 [0,44; 2,70]; 0,8512	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	6,71 [0,87; 51,66]; 0,0343 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	0,78 [0,34; 1,79]; 0,5481	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	0,85 [0,31; 2,34]; 0,7540	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verminderte Leukozytenzahl	15,49 [2,07; 115,76]; 0,0004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	HR nicht berechenbar RR: 4,62 [0,26; 83,61]; 0,2998	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Kein Ereignis	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	1,00 [0,38; 2,67]; 0,9988	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,71 [0,29; 1,73]; 0,4455	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	1,00 [0,18; 5,45]; 0,9989	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	1,00 [0,18; 5,44]; 0,9968	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	2,38 [0,51; 11,02]; 0,2539	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	8,88 [1,17; 67,37]; 0,0109 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,51 [0,49; 4,67]; 0,4731	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,19 [0,23; 6,16]; 0,8343	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	Kein Ereignis	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	1,92 [1,01; 3,63]; 0,0424	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen der oberen Atemwege	1,03 [0,26; 4,13]; 0,9650	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	HR nicht berechenbar RR: 0,06 [0,00; 1,03]; 0,0526	Zusatznutzen nicht belegt
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

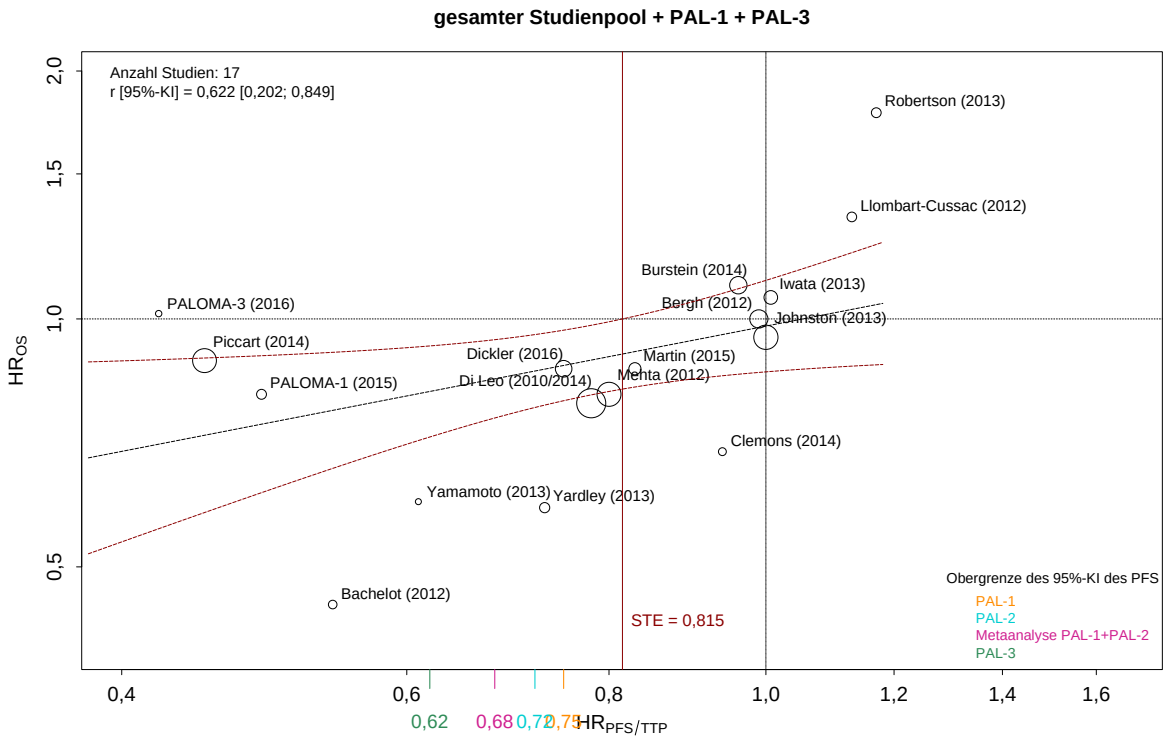


Abbildung 5: Gesamter Studienpool inklusive PAL-1 und PAL-3 mit 95%-Konfidenzbändern

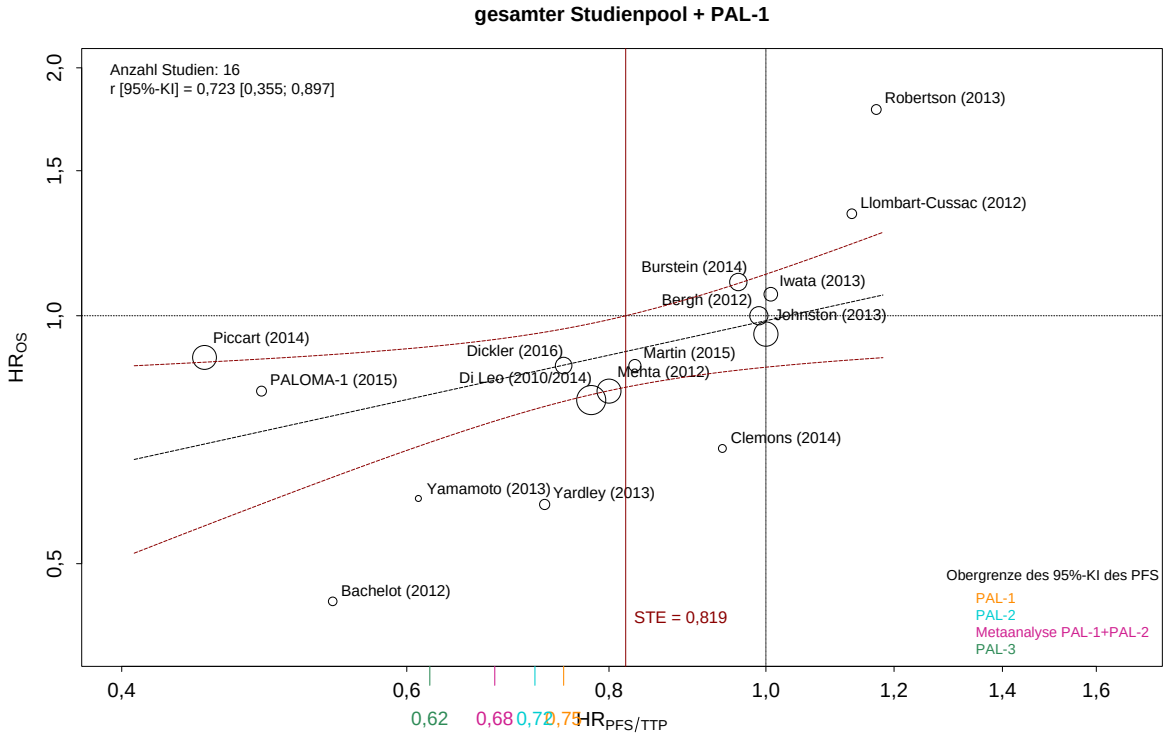


Abbildung 6: Gesamter Studienpool inklusive PAL-1 mit 95%-Konfidenzbändern

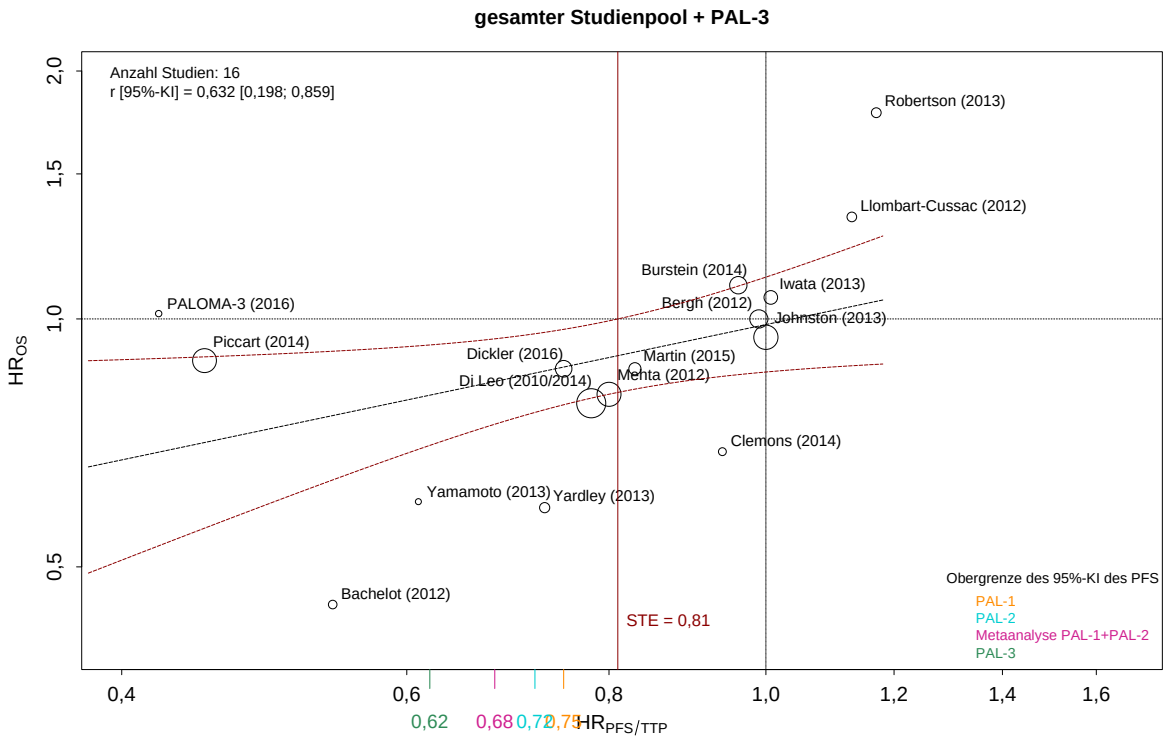


Abbildung 7: Gesamter Studienpool inklusive PAL-3 mit 95%-Konfidenzbändern

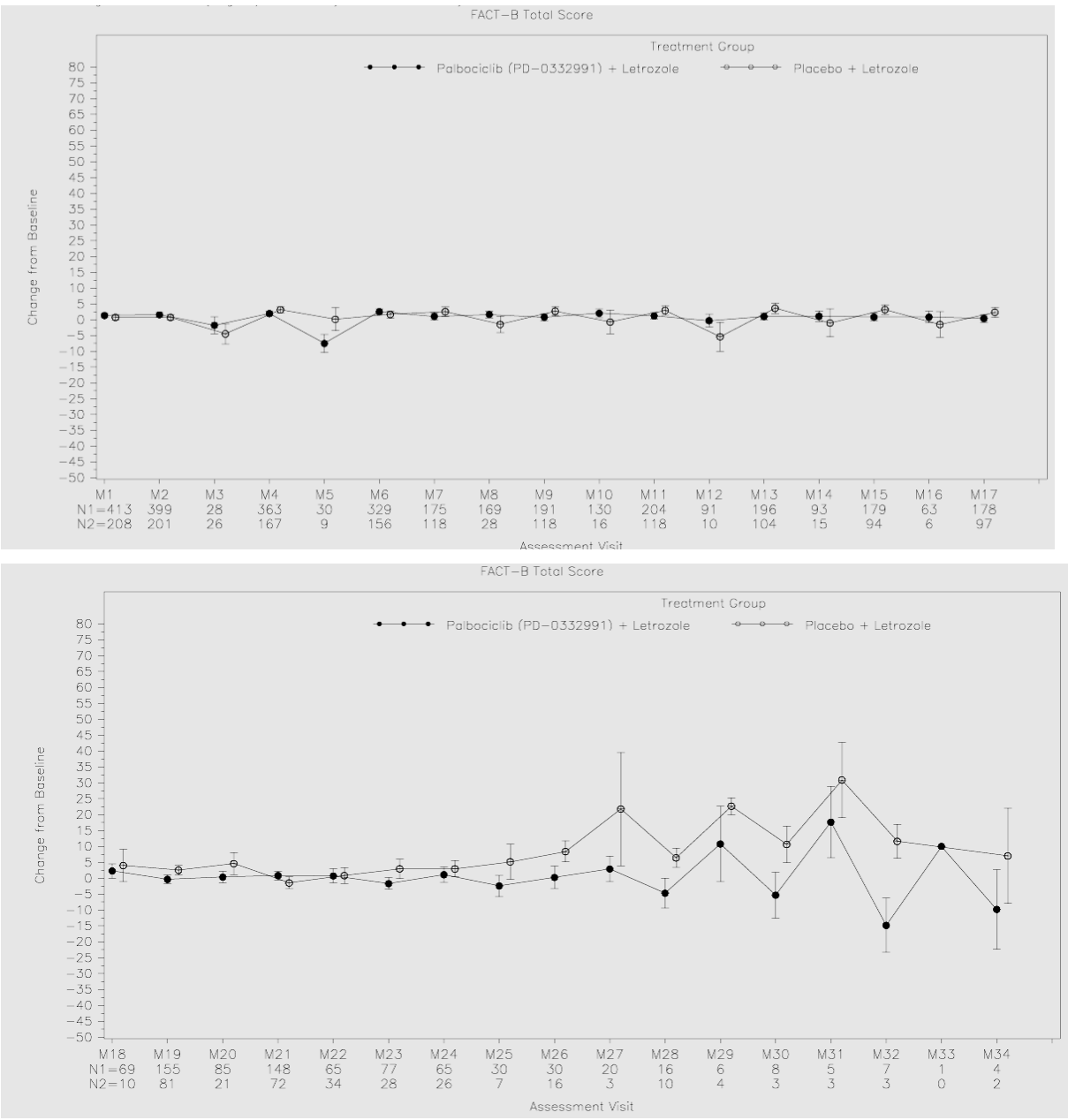


Abbildung 8: PALOMA-2 FACT-B Gesamtscore mittlere Veränderungen gegenüber Baseline unter Berücksichtigung der Post-Progression-Messungen (ITT-Population)

5.2 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	<< 14. März 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Palbociclib/Ibrance >>
Stellungnahme von	<< *medac GmbH* >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht Berücksichtigung der Paloma Studie durch das IQWiG Das IQWiG erkennt die Paloma Studien nicht an [1], da der Parameter progressionsfreies Überleben als nicht validiertem Surrogat definiert wird. In diesem speziellen Indikationsfeld „hormonsensible Mammakarzinome“ bedeutet aber die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens eine Verzögerung der nächsten Therapielinie. In diesem Setting ist dann nach den Leitlinien eine Chemotherapie indiziert (BSP, Docetaxel) mit einem neuen Nebenwirkungsprofil, das eine zusätzliche Belastung für die Patientinnen bedeutet. In der Paloma-3-Studie wurde durch den CDK 4/6 Inhibitor die nächste Therapiesequenz (Chemotherapie) um 11 Monate verschoben. Die Paloma-2-Studie untersuchte, ob durch den Einsatz von Palbociclib die Resistenzbildung der endokrinen Therapie verzögert werden kann. Auch in dieser Studie wurde das PFS um nahezu ein Jahr verlängert, so dass auch in diesem Therapiesetting der Einsatz von stark belastenden Chemotherapien später ist. Eine neue Therapie bedeutet für die Patientinnen auch immer die Furcht vor neuen Nebenwirkungen und die Gewissheit, dass die Erkrankung fortschreitet und die damit verbundenen Ängste. Aus diesem Grund ist das PFS in diesem Fall als patientenrelevanter Endpunkt zu werten und beide Studien sind im Rahmen der Frühen – Nutzenbewertung auszuwerten.	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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 Da-

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten 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 vorge-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legten 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. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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.

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Nutzenbewertung IQWiG zu Palbociclib (IQWiG-Bericht Nr. 491)

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	16.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance®
Stellungnahme von	*Eisai GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland. Eines der Anwendungsgebiete von Halaven® lautet: „HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai Europe Ltd 2016). Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Ibrance® (Wirkstoff Palbociclib) als neu zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	
Im Bericht Nr. 491 des IQWiG zu Palbociclib wird seitens des Instituts ausgeführt, dass das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter Endpunkt sei. Auf Seite 70 des Berichts finden sich einige Erläuterungen, warum aus der Sicht des IQWiG das PFS nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen sei. Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer für das von	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben war in der Studie PALOMA-2 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ihm beschriebene Anwendungsgebiet A (Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor; AWG A) unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sowie deren Meta-Analyse aus, dass diese Ergebnisse für den Endpunkt PFS einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib + Letrozol gegenüber (Placebo+) Letrozol (HR [95%-KI]: 0,56 [0,46; 0,68]; p<0,0001) zeigen. Des Weiteren fügt der pharmazeutische Unternehmer hinzu, dass in beiden Studien das mediane PFS im Palbociclib + Letrozol-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um ≥10 Monate verlängert war (20,2 vs. 10,2 Monate bzw. 24,8 vs. 14,5 Monate).Für das von ihm beschriebene Anwendungsgebiet B (Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten; AWG B) führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie PALOMA-3 für den Endpunkt PFS ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant (HR [95%-KI] bei 0,42 [0,32; 0,56], p<0,0001) gezeigt wurde. Er fügt hinzu, dass das mediane PFS unter Palbociclib + Fulvestrant 9,2 Monate, im Vergleichsarm 3,8 Monate betrug, was einer Verlängerung um 5,4 Monate – also mehr als einer Verdopplung – entspricht. Für beide Anwendungsgebiete A und B sieht der pharmazeutische Unternehmer zusammengefasst in der vorgelegten Nutzenbewertung für Palbociclib in Kombination mit Letrozol bzw. mit Fulvestrant eine nicht nur statistisch signifikante, sondern eben auch klinisch relevante erheb-	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

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS führt der pharmazeutische Unternehmer unter anderem aus, dass dieser nun einmal nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant ist, sondern auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung besitzt. Das PFS bilde zum Einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gäbe darüber hinaus zum Anderen auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt habe das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen beträfen die Patientin unmittelbar. Des Weiteren habe der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und die Lebensqualität. Eine Verlängerung des PFS sei somit gleichbedeutend mit einem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts (und der damit verbundenen tumorassoziierten Symptomatik) sowie eines Wechsels auf eine nachfolgende nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie. Diese Argumentation ist nachvollziehbar. Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant. Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für die Patientin unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Dies bedeutet für die Patientin, dass sie wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median ≥10 Monaten bei der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol im AWG A und bei der Behandlung mit Palbociclib + Fulvestrant im AWG B über einen Zeitraum von im Median 5,4 Monaten durch ihren Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt der Patientin hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die Patientin direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013). Im EPAR für Palbociclib wird für die vorgelegten pivotalen Studien auf S. 108 im Abschnitt 2.5.5. („Conclusions on the clinical efficacy”) unmissverständlich die klinische Relevanz der Ergebnisse zum PFS festgestellt: „The magnitude of effect in both pivotal studies [PALOMA-3, PALOMA-2] is considered of clear clinical relevance, with 5 and 10 months improvement in median progression-free survival (HRs 0.42 and 0.58), respectively.“ (EMA 2016).	Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher sollte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen.	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 vorge-

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legten 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf. Aufgerufen am: 06.02.2017.

2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 06.02.2017 Berlin.

3. Eisai Europe Ltd 2016. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand August 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

4. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J.et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.

5. European Medicines Agency (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Aufgerufen am: 06.02.2017.

6. European Medicines Agency (EMA) 2016. Assessment report Ibrance. International non-proprietary name: palbociclib. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Aufgerufen am: 02.03.2017.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Wirkstoff Palbocliclib (Ibrance®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Palbociclib ist indiziert zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Behandlung erfolgt in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA je nach Therapielinie und Menopausenstatus insgesamt vier Patientengruppen mit einer Reihe von jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien. In seiner Nutzenbewertung leitet das IQWiG daraus analog vier Fragestellungen ab mit folgenden Feststellungen zum Zusatznutzen: • (A1) initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen für Palbociclib in Kombination mit Letrozol bzw. Zusatznutzen nicht belegt bei Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant; • (A2) initiale endokrine Therapie bei prä- und perimenopausalen Frauen: Zusatznutzen nicht belegt;	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• (B1) Progression nach vorangegangener Therapie bei postmenopausalen Frauen: Zusatznutzen nicht belegt; • (B2) Progression nach vorangegangener Therapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen: Zusatznutzen nicht belegt.	
Progressionsfreies Überleben in der Versorgung patientenrelevant Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenem Verständnis nicht patientenrelevant wäre. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression nach RECIST ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patientinnen wahrnehmbaren Symptomatik geschehe. Die **Bewertung** des IQWIG **wird** den Einschätzungen von Patientinnen und Onkologen in der **Versorgungsrealität** in Deutschland **nicht gerecht**. Die Progression der Erkrankung wird dort als patientenrelevant angesehen [1]. Die Beurteilung einer Progression findet in der Versorgungspraxis mittels bildgebender Verfahren statt und hat dort entscheidende Bedeutung für die Therapiesteuerung. Die so durchgeführte Beurteilung des Tumorprogresses verfolgt das leitlinienkonforme Ziel eine mögliche Symptomatik zu vermeiden [2]. Im Falle eines nachgewiesenen Progresses wird die laufende Therapie in der Versorgung gestoppt. Der betroffenen Patientin ist zu diesem Zeitpunkt bewusst, dass die Behandlung versagt hat – eine Behandlung, die möglicherweise als „letz-	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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 Endpunk-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
te“ Hoffnung begonnen wurde. Die zu diesem Zeitpunkt ohne Frage bei Patientinnen entstehenden Belastungen sind für Betroffene wie auch Ihre behandelnden Onkologen offensichtlich. Die Progression einer Erkrankung, insbesondere einer fortgeschrittenen Krebserkrankung ist deshalb **in der Versorgung per se patientenrelevant** [1]. Die IQWiG-Bewertung einer „fehlenden Patientenrelevanz“ wird damit der Versorgungsrealität in Deutschland nicht gerecht. Wie bedeutsam das **Fortschreiten der Krebserkrankung** für Patientinnen in der Versorgung tatsächlich ist, spiegelt sich bspw. in der sog. **Progredienzangst**[1] wider. Bei onkologischen Patienten und Patientinnen bestehen demnach Ängste vor allem im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv, die beispielsweise bei Kontrollterminen entdeckt werden könnten [3]. Für diese realen Ängste führten Herschbach et al. in der Psychoonkologie das Konzept der Progredienzangst ein [4,5,6]. Diese Progredienzangst und deren mögliche Behandlung im Rahmen einer palliativen Versorgung von Patientinnen und Patienten spielt eine immer bedeutendere Rolle [7]. Die Untersuchungen zur Progredienzangst zeugen von der **erheblichen Bedeutung des Krankheitsprogresses** für Patientinnen und Patienten in der Versorgung. An der Patientenrelevanz des Krankheitsprogresses vor diesem Hintergrund zu zweifeln, bedeutet, die Befindlichkeiten von Patientinnen und Patienten in der Versorgung zu ignorieren. Eine Nutzenbewertung ohne Berücksichtigung des Endpunkts PFS würde sich vom tatsächlichen Nutzen für Patienten in der Versorgung entfernen. Aus der Sicht	tes 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 Gesamtüber-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des vfa, sollte der Endpunkt PFS deshalb vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Palbociclib berücksichtigt werden. Da im G-BA offenbar unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz von PFS existieren, ist ein Konsens im G-BA bezüglich der **bestehenden Patientenrelevanz des PFS** anzustreben. [1]**: Progredienzangst** [7]: ▪ ist eine reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht. ▪ entsteht im Rahmen einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen, oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung. ▪ bezieht sich auf reale krankheitsbedingte Bedrohungen und Unsicherheiten.	leben 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. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben war in der Studie PALOMA-3 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „In-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen in der Fragestellung A1 kollidiert mit Vorgaben der AM-NutzenV Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte **zweckmäßige Vergleichstherapie** in der Fragestellung A1 ist **identisch mit dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudien**. Auch das IQWiG stellt im Abschnitt 2.8.1 fest: „Für postmenopausale Patientinnen (Fragestellung A1) entspricht die Wahl des pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA“. In einer solchen Konstellation **widerspricht** jedoch die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis für einen geringeren Nutzen) der **Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV**, wonach	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen **Verstoß gegen diese Bindungswirkung**, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Lux, M. (2017) **Die problematische Beurteilung von Wirksamkeit beim metastasierten Brustkrebs**. „Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie“: Vortrag bei DGHO Frühjahrestagung Berlin, 3. März 2017.

[2] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2012): **Interdisziplinäre S3-Leitlinie** für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

[3] Berg P, Book K, Dinkel A et al. **Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen**. Psychother Psychosom Med Psychol 2011; 61: 32–37

[4] Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G et al. **Diagnostik von Progredienzangst** – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin. Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Technischen Universität München 2001; 7

[5] Herschbach P, Dinkel A. **Fear of progression**. In: Görling U, Hrsg. Psycho-Oncology Recent Results in Cancer Research. Berlin: Springer; 2014: 11–29

[6] Mehnert A, Herschbach P, Berg P et al. **Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen** - Validierung des Progredienzangst-Fragebogens PA-F-KF. Z Psychosom Med Psychother 2006; 52: 274–288

[7] Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L: **Angst bei fortschreitenden Erkrankungen** Dtsch med Wochenschr 2016; 141(17): 1229-1234 DOI: 10.1055/s-0042-108680 24.August 2016 (online)

5.5 Stellungnahme Doris C. Schmitt /Vorstand Stiftung PATH

Datum	19. März 2017
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance®
Stellungnahme von	Doris C. Schmitt /Vorstand Stiftung PATH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Pressemitteilung IQWiG verunsichert Patientinnen u. Ärzte → Gefahr des vorzeitigen Abbruchs der oralen Therapie mit Ibrance® und des sofortigen Umstiegs auf CT	
2. Frauen mit mBC wollen das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszögern	
3. Behandlung mit CDK 4/06 und endokriner Therapie ein Meilenstein im progressionsfreien Überleben bei mBC	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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 Morbiditätskom-

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ponente 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.

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u>

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(PALOMA-3) Zum Endpunkt *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 Ge-

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	samtschau 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

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

1. Die Pressemitteilung des IQWiG differenziert nicht hinsichtlich Nebenwirkungen, es wird nur von schweren Nebenwirkungen gesprochen

„...Erstlinientherapie nach der Menopause, treten bei Palbociclib in Kombination mit Letrozol schwere Nebenwirkungen häufiger auf als bei Letrozol allein, woraus sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen ergibt."

Tatsächlich spüren die Patientinnen eher keinen Verlust der Lebensqualität, da das Blutbild engmaschig untersucht wird und die Behandlung je nach Ergebnis von behandelnden Ärzten angepasst wird. Die Pressemitteilung gefährdet das Vertrauen der Patientinnen in ihre Behandlung und eventuell auch in den behandelnden Arzt. Es besteht die Gefahr, dass die Patientinnen bzw. die behandelnden Ärzte die Therapie abbrechen und somit das Risiko eines rascheren Fortschreitens der Erkrankung riskieren. In der PALOMA Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Therapiearmen hinsichtlich Nebenwirkungen und Therapieabbruch. Das sollte die Öffentlichkeit auch erfahren.

2. Über 40tausend Frauen leben alleine in Deutschland mit metastasiertem Brustkrebs. Bis heute ist diese Erkrankung in der Regel nicht heilbar. Deshalb ist es für die Patientinnen besonders wichtig, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern. Überprüft man Befragungen von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, steht immer an erster Stelle das progressionsfreie Überleben. Die Behandlung mit Palbociclib und einem Aromatasehemmer ermöglicht im median ein PFS von 10 Monaten. Das bedeutet, dass viele Frauen noch wesentlich länger ohne Progress leben können. Die patienteneigene Biobank PATH mit mehr als 9000 Tumorproben hat im Rahmen des Follow-up Brustkrebspatientinnen befragt und wird diese Daten in Kürze vorstellen. So viel kann schon gesagt werden, die Patientinnen mit mBC wünschen sich, dass das Wachstum der Metastasen so lange wie möglich gestoppt wird und mehrheitlich sogar bereit sind, die Therapie zu tolerieren, auch wenn die Lebensqualität sich verschlechtern würde. Ich hoffe, dass in naher Zukunft den Wünschen und Aussagen der Frauen mit metastasiertem Brustkrebs mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird und PRO (patient reported outcome) in die Nutzenbewertung stärker integriert wird.

3. Für die Frauen mit einem hormonsensitiven metastasierten Brustkrebs waren die Ergebnisse der PALOMA Studie eine wunderbare Nachricht, auf die sie lange gewartet hatten. In vielen Gesprächen mit Patientinnen habe ich erlebt, wie wichtig für sie eine lange „Verschnaufpause" bis zum Fortschreiten der Erkrankung ist und die Behandlung mit einer Chemotherapie hinausgezögert werden kann. Fast alle Frauen erinnern sich ganz genau an den den „Albtraum" Haarausfall und die massiven Nebenwirkungen der Zytostatika. Diese Behandlung so lange wie möglich zu vermeiden, ist ein unschätzbarer Wert an QoL. In einer Studie wird die Alopezie als traumatischstes Erlebnis beschrieben, die Patientinnen veranlassen kann (Ärzte Zeitung online, 13.03.2017), auf die Chemotherapie zu verzichten.

In vielen Ländern ist die Behandlung von hormonsensiblem, metastasiertem Brustkrebs mit Palbociclib und einer endokrinen Therapie anerkannt und zugelassen. Jeder, der in Kontakt mit einer dieser Patientinnen und ihren Angehörigen ist, kann erleben, was diese Therapieoption für die Frauen bedeutet und welchen Nutzen ein längeres progressionsfreies Überleben für sie hat.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22. März 2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®)
Stellungnahme von	*MSD SHARP & DOHME GMBH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung S. 71, Zeile 3 - 13	Anmerkung: „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen Der pU sieht den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevant an, da die infrage kommenden Wirkstoffe eine ausgeprägte Toxizität und im Vergleich zu einer endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen hätten. Zudem sei die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen belastet. Sie stehe außerdem in engem inhaltlichem Bezug zu dem PFS und sei diejenige Konsequenz einer Progression, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen habe. Der pU führt außerdem an, dass der G-BA den Beginn einer Folgetherapie als patientenrelevanten Endpunkt eingestuft habe. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.“ (1) Vorgeschlagene Ergänzung: Im Olaparib Verfahren stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen.“ (2)	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. Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden diese nicht als

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.[34] 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

[34] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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.

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 491) 2017.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015.

5.7 Stellungnahme Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Datum	15. März 2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Mammakarzinom)
Stellungnahme von	*Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGO und DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beim metastasierten Mammakarzinom ist neben einer Verbesserung der Symptomkontrolle induziert durch eine Verzögerung der Progression und damit verbunden der Lebensqualität auch eine Verlängerung des Überlebens ein Ziel [11]. Wenn allerdings bei einer metastasierten Erkrankung mehrere weitere Therapielinien nach Progress durchgeführt werden, kann das Gesamtüberleben nicht mehr als ein verlässlicher Indikator der Therapieeffektivität in klinischen Studien betrachtet werden [18]. Demgegenüber ist das progressionsfreie Überleben (PFS) ein akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko [6]. Für die Patientin selbst kann ein Fortschreiten der Erkrankung sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und eine Verzögerung der Progression somit die Lebensqualität verbessern. Ein günstiges Nutzen-Risiko Verhältnis konnte mittels Untersuchung von „patient-reported outcomes“ (PROs) für Palbociclib / Fulvestrant in der PALOMA-3 Studie mit Erhaltung der globalen Lebensqualität und Reduktion der Schmerzintensität gezeigt werden [12]. In dieser Arbeit konnte klar demonstriert werden, dass der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität durch die verlängerte progressionsfreie Zeit bei einer Therapie mit	

Stellungnehmer: AGO und DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Palbociclib im Vergleich zum Kontrollarm signifikant verbessert werden konnte. Die Größenordnung der Verlängerung des PFS durch Hinzunahme von Palbociclib zu Letrozol als erste endokrine Therapielinie (PALOMA-1 [9]: +10 Monate, Hazard Ratio [HR] 0,49; PALOMA-2 [10]: +10,3 Monate, HR 0,58), der sich über alle klinisch relevanten Subgruppen erstreckt, ist deutlich ausgeprägter als die durch Letrozol erreichte Zeit bis zum Progress verglichen mit Tamoxifen [14, 15] (+3,4 Monate, HR 0,7) oder die Verlängerung des PFS durch Fulvestrant verglichen mit Anastrozol [16] (+2,8 Monate, HR 0,8). Bei größtenteils vorbehandelten Patientinnen wird durch Kombination von Palbociclib und Fulvestrant verglichen mit Fulvestrant Monotherapie das PFS ebenfalls signifikant verlängert. [7] (+4,9 Monate, HR 0,46) und zeigt sich in allen klinisch relevanten Subgruppen verbessert. Dieser Effekt ist deutlich stärker ausgeprägt als der Vorteil von Fulvestrant 500 mg verglichen mit Fulvestrant 250 mg [8] (+1,0 Monate, HR 0,8) bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einer vorausgegangenen Aromatasehemmertherapie voranschreitet. Insgesamt muss man für die drei bislang vorliegenden Studien mit Palbociclib beim ER+HER2- metastasierten Mammakarzinom eine konsistente Datenlage mit einer kli-	

Stellungnehmer: AGO und DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [7, 9, 10] bei verbesserter Lebensqualität [12, 19] gegenüber den gewählten Vergleichstherapien konstatieren. Die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über alle Studien und Subgruppen hinweg hat dazu geführt, dass die Kombination aus Pabliciclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant beim endokrin sensitiven oder resistenten Mammakarzinom in nationale und internationale Konsensusempfehlungen aufgenommen wurde [5, 17].	
Die endokrine oder heutzutage besser endokrin-basierte Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist bei einem hormonrezeptorpositiven nicht nur aufgrund des vorliegenden Targets sondern auch wegen ihrer besseren Verträglichkeit die Therapie der Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere und, im Vergleich zu einer endokrinen Therapie, in ihrer Dauer auch nur zeitlich begrenzt einsetzbare Chemotherapie zu postponieren [5, 17]. Durch die erhebliche Verlängerung des PFS, die durch den Einsatz von Palbociclib in den drei bislang zu Palbociclib publizierten klinischen Studien mit ihren in sich konsistenten Ergebnisse (PALOMA-1: +10 Monate, HR 0,49; PALOMA-2: +10,3 Monate, HR 0,58; PALOMA-3: +4,9 Monate, HR 0,46) erreicht wurde, kann eine Chemotherapie deutlich post-	

Stellungnehmer: AGO und DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
poniert werden. Letztlich sehen wir sowohl für die Erstlinien- als auch für die Zweit- und Folgelinientherapie durch die klinisch relevante Verlängerung des PFS mit Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, die mit Lebensqualität vermindernden Nebenwirkungen einhergeht, einen Vorteil für die mit Palbociclib behandelten Patientinnen. Die erhebliche Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Wirkungen und guter Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen und bis dato noch nicht dagewesenen Therapiefortschritt für Patientinnen mit HR+HER2- metastasiertem Mammakarzinom, die mit Palbociclib behandelt werden. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 4 der Dossierbewertung A16-74 Version 1.0 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um vollständige Berücksichtigung und angemessene Beurteilung der zu Palbociclib vorliegenden Literatur.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5-9 (Dossierbewertung A16-74)	Anmerkung: ***„Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen*** Für die vorliegende Fragestellung werden die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. (…) Studien, in denen eine Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird, legt der pU für die Fragestellung A1 jedoch nicht vor. (…) “ In seiner Bewertung akzeptiert das IQWiG die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Letrozol für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie). Die PALOMA-3 Studie wird für die Fragestellung A1 aufgrund des Einsatzes von Fulvestrant als Vergleichstherapie vom IQWiG nicht berücksichtigt. Diese kategorische Ablehnung	<u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> In der Studie PALOMA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Ful-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Fulvestrant als mögliche Vergleichstherapie widerspricht sowohl der der aktuellen Datenlage [13, 16] als auch nationalen und internationalen Konsensusempfehlungen [5, 17], die Fulvestrant als effektive Erstlinientherapie berücksichtigen. Des Weiteren widerspricht die Ablehnung von Fulvestrant der Zulassung („…Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie…“). Dieser Zulassungstext ermöglicht durchaus den Einsatz von Fulvestrant als Erstlinientherapie. Daher können wir die Ansicht des IQWIG, bei der Fragestellung A1 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von PALOMA-3 bei Fragestellung A1 Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS) für Palbociclib	vestrant 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 Antiöstrogentherapie 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.

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Versorgungsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Studie PALOMA-3 in seine Entscheidungsfindung einzubeziehen. Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung 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.

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9 (Dossierbewertung A16-74)	Anmerkung: ***„Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen*** Für Fragestellung A2 legt der pU keine relevanten Studien vor. Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung A2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.“ Für die Fragestellung A2 (prämenopausale Frauen, Erstlinientherapie) akzeptiert das IQWiG die in PALOMA-3 gewählte Vergleichstherapie nicht. 21% der Patientinnen in PALOMA-3 waren vor Beginn der Therapie mit ovarieller Suppression und Fulvestrant +/- Palbociclib prämenopausal. Es ist unstrittig, dass rezeptorpositive metastasierte prämenopausale Patientinnen mit einer ovariellen Suppression behandelt werden sollten [5, 17]. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder	<u>Teilpopulation a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u> 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.

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Aufgrund der ovariellen Suppression sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen dann funktionell postmenopausal. Dies musste im Rahmen der PALOM-3 Studie auch mittels Hormonwerten nachgewiesen werden, nachdem prämenopausel Frauen mindestens 4 Wochen vor Studienantritt mit der GnRH Therapie beginnen mussten. Fulvestrant kann bei ovariell supprimierten Frauen eingesetzt werden [1]. Da die meisten hormonrezeptorpositiven prämenopausalen Patientinnen adjuvant bereits mit Tamoxifen [4] oder mit einer ovariellen Suppression und Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer [3] behandelt worden waren, ist nach aktuellen Konsensusempfehlungen Fulvestrant mit ovarieller Suppression eine valide Option, die auch in der klinischen Praxis mit Erfolg eingesetzt wird [5]. Daher können wir die Ansicht des IQWIG, bei der Fragestel-	

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung A2 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von PALOMA-3 bei Fragestellung A2 Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS) für Palbociclib	
Seite 9 (Dossierbewertung A16-74)	Anmerkung: ***„Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen*** Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B1 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor. Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.“	<u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> 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. Toremi-

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, Folgetherapie) erkennt das IQWIG die Ergebnisse der PALOMA-3 Studie nicht an, obwohl Fulvestrant in Tab. 2 (Dossierbewertung A16-74 Version 1.0) explizit als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt ist. Durch diesen Ausschluss von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht sich das IQWiG nicht nur selbst (s.o.) sondern auch den aktuellen Konsensusempfehlungen [5, 17]. Diese weisen unisono auf die Wichtigkeit sequentieller endokriner Therapieschritte in der Behandlung des hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinoms hin. In dieser Situation spielt Fulvestrant, wie in der In der CONFIRM Studie gezeigt, eine wesentliche Rolle [8]. Daher können wir die Ansicht des IQWIG, bei der Fragestellung B1 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen. Vorgeschlagene Änderung:	fen) 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 Antiöstrogentherapie 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

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung von PALOMA-3 bei Fragestellung B1 Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS) für Palbociclib	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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
Seite 9 (Dossierbewertung A16-74)	Anmerkung: ***„Fragestellung B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen*** Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B2 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor. Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese	<u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> In der Studie PALOMA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Fulvestrant wur-

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung damit nicht belegt.“ Des Weiteren wird für die Fragestellung B2 (prämenopausale Frauen, Folgelinientherapie) die in der PALOMA-3 Studie gewählte Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Es ist unstrittig, dass prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, metastasierten Mammakarzinom mit einer ovariellen Suppression behandelt werden sollten [5, 17]. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Dadurch sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen funktionell postmenopausal. Fulvestrant kann bei ovariell supprimierten Frauen eingesetzt werden [1]. Neben Tamoxifen bestehen beim metastasierten Mammakarzinom auch für die Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan Zulassungen in Kom-	de 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 Antiöstrogentherapie 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

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bination mit einer ovariellen Suppression. Da Fulvestrant, für das bei prämenopausalen Patientinnen keine Zulassung besteht, dessen ungeachtet eine effektive endokrine Therapie ist, ist der Verweis („endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“) (Tab. 2 [Dossierbewertung A16-74 Version 1.0}) wohlfeil und wenig praktikabel in Zeiten, in denen hormonrezeptorpositive Patientinnen bereits adjuvant mit Tamoxifen (+/- GnRH Analogon) [4] und oft auch mit ovarieller Suppression und einem Aromatasehemmer [3] behandelt werden. Insgesamt ist die Datenlage für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen dünn und neuere Phase III Studien, in denen Patientinnen bereits eine adäquate adjuvante oder Erstlinien endokrine Therapie erhielten existieren praktisch nicht. Daher kann eine echte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht explizit genannt werden. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss sieht hier die Therapie nach Maßgabe des Arztes	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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vor. Daher können wir die Ansicht des IQWIG, bei der Fragestellung B2 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von PALOMA-3 bei Fragestellung B2 Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS) für Palbociclib	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.
Seite 10-12 (Dossierbewertung A16-74)	Anmerkung: **„Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen** Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet. ***Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen*** Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen 2 rele-	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> 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

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE. Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol. ***Fragestellungen A2 (Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen), B1 (Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen) und B2 (Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen)*** Zu den Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine relevanten Daten vor. Der Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher jeweils nicht belegt.“ Durch die selektive Nichtberücksichtigung der PALOMA-3 Studie konkludiert das IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Palbociclib für die Fragestellungen A2, B1 und B2 nicht belegt sei. Die Nichtberücksichtigung der PALOMA-3 Studie	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 Studiendesign und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen 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. <u>Teilpopulation a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u> 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. Zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben war in der Studie PALOMA-2 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Fragestellung A1 berücksichtigt die in PALOMA-3 für Palbociclib gezeigten günstigen Lebensqualitätsdaten nicht. Dies führt zu dem, nur beim oberflächlichen Lesen der Nutzenbewertung nachvollziehbar scheinenden Eindruck, dass Palbociclib für die Fragestellung A1 nur einen geringen Zusatznutzen habe. Speziell die Aussage des IQWiG („In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE.“) ist bei einer Verlängerung des PFS um 10,3 Monate bei einer zusätzlichen Therapieabbruchrate von 3,8% (9,7% vs. 5,9%) sowie vergleichbarer Lebensqualität (PALOMA-2) nicht nachvollziehbar und in keiner Weise mit der klinischen Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vereinbar. Darüber hinaus ist das Neben-	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

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wirkungsspektrum der vom IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannten Kombination aus Everolimus und Exemestan mit einer Therapie-Abbruchrate von 19% im Vergleich zu dem von Palbociclib deutlich ungünstiger und therapieintensiver [2]. Das bedeutet für den Einsatz von Palbociclib eine Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung der Therapiedauer und konsekutiv eine Steigerung der Effektivität im Vergleich zu Everolimus in Kombination mit Exemestan. Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden dieser Einschätzung des IQWiG. Vorgeschlagene Änderung: Angemessene Berücksichtigung der Ergebnisse von PALOMA-1, -2, -3. Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS) für Palbociclib	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

Stellungnehmer: : AGO und DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Herrn PD Dr. Marc Thill, Frankfurt

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

verfasst

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG

Literaturverzeichnis

1. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A et al. (2012) Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. Eur J Cancer 48(13): 1932–1938. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.002
2. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. (2016) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. J Clin Oncol 34(14): 1689–1701. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9573
4. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et al. (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 32(21): 2255–2269. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. (2017) 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 28(1): 16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544
6. Cortazar P, Justice R, Johnson J et al. (2012) US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 30(14): 1705–1711. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2613
7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17(4): 425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al. (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 28(30): 4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415
9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. (2015) The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375(20): 1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303
11. Harbeck N, Gnant M (2016) Breast cancer. Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8
12. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. (2016) Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 27(6): 1047–1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139

13. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N (2017) Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 1: CD011093. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2
14. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. (2001) Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for post-menopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 19(10): 2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596
15. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 21(11): 2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194
16. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3
17. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 34(25): 3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487
18. Saad ED (2011) Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. Indian J Med Res 134: 413–418
19. Turner NC, Ro J, Andre F et al. (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	14.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®)
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt** Das IQWiG folgt in der Dossierbewertung A16-74 Stand vom 23.02.2017 zu Palbociclib (Mammakarzinom) der Einschätzung des pU nicht, dass der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei.(1, 2) Roche teilt diese Auffassung des IQWIG nicht. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen: • Gemäß SGB V sind die drei Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität eigenständige und gleichrangige Zielgrößen der GKV. So haben z.B. nach SGB V §27 Abs. 1 Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. • Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele Krebserkrankungen und hämatologische Erkrankungen, besonders wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> <u>Zum Endpunkt</u> *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 Erhe-

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erreicht haben, nicht heilbar. In vielen Fällen erreicht die bestmögliche onkologische Krankenbehandlung eine zeitlich begrenzte Besserung des Gesundheitszustands, die sich nicht notwendigerweise in einer Verlängerung des Überlebens ausdrücken muss. • Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Intervall zwischen Randomisierung bzw. dem Beginn einer Therapie und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. • Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs.(3-6) Die optimale Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und wäre nach Auffassung von Roche im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren. • Wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansin feststellt, ist die Progression der Tumorerkrankung ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird.(7) Wird in der palliativen Situation eine Progression der Erkrankung nachgewiesen, erfolgt zeitnah die Umstellung auf eine alternative Therapie. Dabei kann die Progression sympto-	bung 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

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	matisch und / oder bildgebend festgestellt werden.(3-6, 8, 9) • Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlauf und entspricht dem klinischen Alltag. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können.(10, 11) Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen.(10, 12, 13) • Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang.(14) • In der Beurteilung des National Health Service Englands (NHS) zu Trastuzumab Emtansin vom Januar 2014 wird die Verlängerung des PFS als klinisch relevant gewertet.(15) • Auch der G-BA erachtet PFS unter bestimmten Voraussetzungen als patientenrelevanten Endpunkt. Gehe die Tumorprogression mit einer deutlichen Verschlechterung der Symptoma-	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.

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tik einher oder folge der Tumorprogression zeitnah ein Therapiewechsel und ziehe dieser patientenrelevante Änderungen wie z. B. Auftreten von Nebenwirkungen durch das Einleiten einer nachfolgenden hochtoxischen Therapie nach sich, könne dies als patientenrelevant im Dossier dargestellt werden.(16) Diese Voraussetzungen werden für den Endpunkt PFS in der palliativen Situation in der Regel erfüllt. Auch bei Palbociclib werden in Modul 4 für die PALOMA 2 Studie zwei Endpunkte mit analoger Operationalisierung betrachtet: 1. Die Zeit bis zur ersten nachfolgen Chemotherapie (oral eingenommen oder intravenös verabreicht) 2. Die Zeit bis zur ersten intravenös verabreichten Chemotherapie(2) Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie mit einem der folgenden intravenös verabreichten Chemotherapeutika: Cyclophosphamide, Cyclophosphamide Monohydrate, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin Hydrochloride, Epirubicin, Epirubicin Hydrochloride, Fluorouracil, Ifosfamid, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Paclitaxel, Paclitaxel Albumin, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Vincristine und/oder ausschließlich der Gabe eines der folgenden unter anderem oral eingenom-	Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>Zum Endpunkt *Progressionsfreies* Überleben (PFS)</u> 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

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	menen Chemotherapeutika: Capecitabine, Eribulin, Eribulin Mesilate, Gemcitabine, Gemcitabine Hydrochloride, Vinorelbine Tartrate, Vinorelbine.(2) Die dokumentierten systemischen wie auch die oralen Therapiemaßnahmen sind nach jeweiliger Fachinformation z.T. mit relevanten, die Patienten beeinträchtigenden Nebenwirkungen verbunden. Zusammenfassend zeigte sowohl die PALOMA-1- und PALOMA-2 (wie auch die PALOMA-3)-Studie eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression.(2, 17-19) Diese Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progresssion wie auch der daraus resultierende spätere Eintritt der zu erwartenden Nebenwirkungen aufgrund von Therapiewechseln ist nach Auffassung von Roche als patientenrelevant zu werten. ➢ Vor diesem Hintergrund stellt für Roche der im Dossier dargestellte Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS), unterstützt durch die Darstellung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, einen validen, anerkannten, patientenrelevanten Endpunkt für die Operationalisierung der Morbidität dar. **Vorgeschlagene Änderung:**	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 wur-

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Palbociclib zu berücksichtigen.	den 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.

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Sabine Wecht

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 491, Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag: A16-74, Ver-sion: Stand:1.0; 23.02.2017 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf (Zugriff 11.03.2017).

2. Pfizer. Pfizer Pharma GmbH Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Palbociclib (IBRANCE®); Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsin-habers Pfizer Limited; Modul 4 A „Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer"; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Stand: 22.11.2016 https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/ (Zugriff 11.03.2017).

3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology. 2017.

4. DGHO WB, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 06.2016. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html (Zugriff 11.03.2017).

5. DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf (Zugriff 11.03.2017).

6. Committee AB. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cander. Recommendations 2017. www.ago-online.de, Version 2017.1 [online] 2017. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf (Zugriff 11.03.2017).

7. IQWiG. IQWiG Nutzenbewertung Trastuzumab Emtansin 28.03.2014; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf (Zugriff 11.03.2017).

8. DKG. Patientenleitlinie; Brustkrebs II Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung [online] 2011. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf (Zugriff 11.03.2017).

9. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Deutsches Ärzteblatt Int. 2010;107(6):85-91.

10. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online] 11.2010. URL: http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf (Zugriff 11.03.2017).

11. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(4):750-5.

12. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pertuzumab Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057 IQWiG Bericht Nr. 177, veröffentlicht am 1. Juli 2013. http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme.pdf (Zugriff 11.03.2017).

13. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib Zusammenfassende Dokumentation Stand: 23. Mai 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf (Zugriff 11.03.2017).

14. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online] 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf 2012 (Zugriff 11.03.2017).

15. NHS. NATIONAL CANCER DRUG FUND PRIORITISATION SCORES Trastuzumab Emtansin [online] 01.2014. 2014.

16. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäb § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013.

17. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. The Lancet Oncology. 2015;16(1):25-35.

18. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209-19.

19. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(4):425-39.

5.9 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®), **2016-12-01-D-264**
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1.3.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Palbociclib (Ibrance®) beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom (1). Das IQWiG unterteilt seine Bewertung im Gegensatz zum pharmazeutischen Unternehmer (pU) in prä- und postmenopausale Patientinnen, sowie Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, in Abhängigkeit von der Vortherapie. In der Summe leitet das IQWiG für prämenopausale Frauen einen nicht belegten Zusatznutzen, für postmenopausale Frauen in der Erstlinien-Therapie einen Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen, für Frauen in der Zweit/Folgelinie einen nicht belegten Zusatznutzen ab (1). Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Gemcitabin (Gemzar®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Palbociclib (Ibrance®).	
Das IQWiG weicht in allen Fragestellungen bei der Auswahl wesentlicher in die Bewertung eingeschlossener Endpunkte von der Auswahl des pU ab (1). Der Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (PFS) wird vom pU detailliert im Dossier beschrieben und die statistisch signifikanten und erheblichen Effekte von Palbociclib sowie deren Patientenrelevanz beim fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs dargelegt (3). Wie in früheren Verfahren beobachtet, findet der Endpunkt PFS auch in der vorliegden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung als patientenrelevanter	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie* Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemo-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt durch das IQWiG. Die signifikante Verbesserung der im Rahmen einer palliativen Situation in hohem Maße patientenrelevanten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, bzw. die Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie wird durch das IQWiG ebenfalls nicht hinreichend diskutiert (1). Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte. In diesem Sinne wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG zu allen vom pU vorgelegten Endpunkten Stellung nehmen würde, insbesondere zu den Endpunkten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bzw. Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie. Für die Fragestellungen B1/B2 verwendet der pU Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er unterscheidet dabei nicht nach der Vortherapie der Patientinnen (3). Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen (4). Eine formale Einschränkung der Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen auschließlich auf die letzte vorangegangene Therapie – wie vom IQWiG vorgenommen (1) – lässt sich aus dem Anwendungsgebiet von Fulvestrant nicht ableiten.	therapie 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Endpunkt *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.[35] 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

[35] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 491 (A16-74). 2017.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar® 200 mg/ 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. April 2015.
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 1. 2016.
4. AstraZeneca UK Limited. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Juli 2016.

5.10 Stellungnahme Patientin

Datum	21.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance
Stellungnahme von	*Patientin*

Stellungnahme - Palbociclib - 2016-12-01-D-264

Sehr geehrte Damen und Herren,

sie beurteilen in den kommenden Wochen den Nutzen von Palbociclib.

Ich möchte Ihnen meine persönliche Erfahrung mit CDK4/6 Inhibitoren, insbesondere das zur Beurteilung stehende Medikament Palbociclib berichten und die hohe Vorteilhaftigkeit gegenüber herkömmlichen Therapien beschreiben.

Mein Name ist [redacted], [redacted]. Ich bin prämenopausal und leide an einem metastasierten Mammakarzinom. Seit Dezember 2015 befinde ich mich in ärztlicher Behandlung im [redacted].

Begonnen wurde mit einer antihormonellen Therapie unter Tamoxifen/Goserelin in Begleitung von Bondronat (Bisphosphonat-Therapie). Ein in der Zulassung befindliches Medikament von Novartis (CDK4/6 Inhibitor) wurde im Rahmen der MONALEESA-7-Studie verabreicht und führte zu einer Stabilisierung der Krankheit – stable disease. Dieser Erfolg zeigt die hohe Wirksamkeit in meinem speziellen Einzelfall. Im Januar/Februar 2016 erfolgte die erste Bestrahlung.

Im April erfolgte der Ausschluss aus der MONALEESA Studie wegen einer Transaminasenerhöhung, verursacht durch die hochdosierte Einnahme von Ibuprofen.

Unter geänderter antihormoneller Therapie Letrozol/Goserelin/Bisphosphonat ohne CDK4/6 Inhibitor wurde innerhalb von drei Monaten eine bedrohliche Verschlechterung diagnostiziert.

Die zweite Bestrahlung erfolgte im Mai/Juni 2016.

Die antihormonellen Therapie-Möglichkeiten sind zu diesem Zeitpunkt ausgeschöpft. Eine Erweiterung durch eine zusätzliche Therapie ist unbedingt notwendig, um eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu erreichen.

Aufgrund der Datenlage empfahl das Konsil am 29.08 die Therapie mit Pfizers Ibrance. Mit der Therapie musste am 15.09. begonnen werden. Da das Medikament zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Deutschland zugelassen und erhältlich war, finanzierte ich es zunächst aus eigener Kasse zu einem Preis von 8259,00 € monatlich.

Im Gegensatz zur Chemotherapie besitzt die Therapie mit Ibrance in jeglicher Hinsicht eine deutlich höhere Vorteilhaftigkeit.

Wirksamkeit: Die Einnahme von Palbociclib führte zu einer Stabilisierung der Krankheit und einer erkennbaren Skelorisierung innerhalb von 4 Monaten.

Verträglichkeit: neben einer Reduzierung der Thrombozyten und Leukozyten ist Schleimhauttrockenheit ist die einzig nennenswerte Nebenwirkung.

Schmerzen: die Therapie führte zu einer signifikanten Reduzierung der Schmerzen. Schmerzmittel werden nicht benötigt.

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit kann ich meiner beruflichen Tätigkeit weiter nachgehen.

In der Nutzenbewertung ist meine Situation in der Fragestellung zu Beginn der Erkrankung mit A2 und aktuell B2 beschrieben. In beiden Fragestellungen kann ich die Wirksamkeit und Verträglichkeit nur positiv bewerten. Ich hatte das Glück im Rahmen der Studie einen CDK4/6 Inhibitor ausprobieren zu können und war froh, im Herbst dann auf das Medikament Ibrance zugreifen zu können.

In der Therapie des metastasierten Mamakarzinoms gab es über Jahrzehnte kaum nennenswerte Fortschritte. Die Erkrankung verlangt nicht nur vom Betroffenen selbst, sondern auch von Familien, Freunden und Arbeitgebern viel ab. Die Entwicklung der CDK4/6 Inhibitoren gibt nun die Möglichkeit länger ohne Progress und mit deutlich besserer Lebensqualität zu leben und zu arbeiten.

Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 491 geht in Ihrer Grundaussage davon aus, dass fehlende Erkenntnisse gleichzusetzen sind mit fehlender Vorteilhaftigkeit.

Nur wenn eine größere Anzahl von Patienten den Zugang zu diesem Medikament erhalten, kann wie in meinem Fall die Vorteilhaftigkeit gezeigt und belegt werden. Ich hoffe, dass niemand von Ihnen, Ihren Partnern oder Kindern jemals in eine vergleichbare Situation kommt; sollte es jedoch der Fall sein, werden Sie sehr froh sein, den Wirkstoff Palbociclib verfügbar zu wissen.

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Datum	<< 21.März 2017 >>
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance)
Stellungnahme von	<< *Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)*>>

Sehr geehrte Damen und Herren,

im November 2016 wurde Ibrance® (Substanzname Palbociclib) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. zugelassen. (1)

Das IQWiG hat am 01.03.2017 im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln sein Gutachten zur Nutzenbewertung von Palbociclib veröffentlicht. (2)

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG), die wissenschaftliche Fachgesellschaft, der die Verbesserung der Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs ein großes Anliegen ist, hat die Nutzenbewertung von Palbociclib gemäß § 35a SGB V vom 01.03.2017 mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten zu dieser Bewertung Stellung nehmen.

Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker

Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V., Vorstand

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:

Stellungnehmer: DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ungedeckter medizinischer Bedarf in der Indikation metastasierter Brustkrebs Mammakarzinom-Patientinnen, bei denen Metastasen diagnostiziert werden, überleben im Median nur 20 bis 28 Monate. (3,4) Eine Heilung ist daher bei den aktuell verfügbaren Therapieoptionen für diese Patientinnen nicht zu erwarten und so sterben in Deutschland jährlich etwa 18.000 Frauen an einem metastasierten Mammakarzinom. (3,5-8) Anders als beim frühen (nicht metastasiertem) invasiven Mammakarzinom ist das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben von Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahren nicht angestiegen. (9) Anhand dieser Zahlen ist klar ersichtlich, dass es einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms gibt. (10) International wird in Leitlinien übereinstimmend die endokrine Therapie bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium als Therapie der Wahl empfohlen. (3, 5-7,11-17) Problematisch ist allerdings, dass viele Patientinnen auf die eingesetzten Wirkstoffe wie Tamoxifen und Aromataseinhibitoren initial nicht ansprechen oder im weiteren therapeutischen Verlauf nicht mehr ansprechen was auf die Entwicklung von Resistenzmechanismen zurückgeführt wird (18-21). Es werden somit neue Therapien, die diese möglichen Resistenzen möglichst lange unterbinden, benötigt. (22) Eine Ursache für das Nicht-Ansprechen oder eine nachlassende Wirksamkeit einer endokrinen Therapie ist die anhaltende Aktivierung der Cyclin-	

Stellungnehmer: DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abhängigen Kinasen 4 und 6 (Cyclin- Dependant Kinases 4/6, CDK4/6 und die damit assoziierte Zellzyklusprogression und Tumorproliferation. (23-25) Palbociclib ist der erste zugelassene Inhibitor von CDK4/6, der die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins und damit die Zellzyklusprogression beim Übergang von der G1- zur S-Phase unter anderem in ER- positiven Mammakarzinomzellen hemmt. (26) Für die Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms stellt dies eine wertvolle neue Therapieoption dar, um in Kombination mit einer endokrinen Therapie die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie deutlich zu verlängern als auch zu steigern sowie Resistenzen beim metastasierten Mammakarzinom hinauszuzögern bzw. zu durchbrechen. Die Deutsche Gesellschaft für Senologie kann die Nutzenbewertung von Palbociclib für die Behandlung von HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs durch das IQWiG aus verschiedenen Gründen, die im Folgenden näher erläutert werden, nicht nachvollziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5-9, 69-70 (Dossierbewertung A16-74	**Relevanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt** <u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Denn, vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird. (6,7) Die Verlängerung des PFS bedeutet daher ein Zugewinn an Lebensqualität und wird sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen (28, 29). Für die PALOMA-3 Studie konnte eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Auswertung von Patient-Reported-Outcomes (PRO) im Palbociclib-Arm gezeigt werden. (30) Die Verzögerung der Krankheitsprogression durch eine Substanz mit guter Relation von Nutzen und Nebenwirkung bedingt zudem, dass Substanzen mit mehr Nebenwirkungen (d.h. vor allem die klassische Chemotherapie) verzögert zum Einsatz kommen. Daher sollten beim Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Mammakarzinom zunächst endokrine Therapieoptionen über möglichst viele Linien hinweg fortge-	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	führt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Rahmen der randomisierten, prospektiven Phase III Zulassungsstudie PALOMA-2 erreicht Palbociclib in Kombination mit Letrozol erstmals mit 24,8 Monaten ein medianes progressionsfreies Überleben von über 2 Jahren, was mit bisher verfügbaren endokrinen Therapien oder Chemotherapien nicht erreicht werden konnte. Mit einer Hazard Ratio von 0,58 (95% KI, 0.46- 0.72; p<0.001) entspricht dies einer Verdopplung des PFS gegenüber dem Vergleichsarm mit Placebo+Letrozol. (27) Palbociclib wurde daher von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als „breakthrough therapy“ eingestuft. Die signifikante Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum und guter Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen Therapiefortschritt für Patientinnen mit HR+HER2- metastasiertem Mammakarzinom. Die Kombinations-Therapie mit Palbocicib ist daher mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.	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 erforder-

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lich. 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.

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8-9, 72-73 (Dossierbewertung A16-74	**Klinische Erfahrung im Umgang mit Palbociclib & Nebenwirkungsmanagement** Anmerkung: In der klinischen Betrachtung zeigt sich das Profil der unerwünschten Ereignisse von Palbociclib im klinischen Versorgungsalltag und ohne klinisch relevante Wertigkeit als sehr gut handhabbar. Dies wird ebenfalls deutlich in der Einschätzung der Zulassungsbehörden betont, wonach die Hauptnebenwirkung in Laborwertveränderungen, insbesondere der Neutropenien besteht. Laborwertveränderungen sind in der onkologischen Praxis häufig zu beobachten und es besteht eine hohe Expertise in deren Management. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass die Neutropenie in der Regel nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht; es handelt sich um eine laborchemisch messbare und gut zu überwachende Nebenwirkung, nicht aber um eine für die Patientin spürbare Nebenwirkung, da nur wenige Fälle (<2%) mit febriler Neutropenie oder neutropenischer Sepsis berichtet wurden. Vorgeschlagene Änderung: Aus klinischer Sicht ist der therapeutische Index einer Kombinationstherapie mit Palbociclib beim metastasierten Hormonrezeptor-	Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2) 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). Die Nebenwirkungen haben in den Studien zu hohen Raten von zeitweiliger Unterbrechung der Medikation im Palbociclib-Arm geführt (s. EPAR zu Ibrance[36]). Die Übertragbarkeit und Bedeutung

[36] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seiten 118 und 123

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiven Mammakarzinom mit einem Zusatznutzen verbunden. (31)	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[37]. 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. 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.

[37] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016, Seite 131

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 70 (Dossierbewertung A16-74	**Klinische und Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zum Einsatz einer nachfolgenden Chemotherapie“** <u>Anmerkung:</u> Therapie der Wahl in der Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2- negativen lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom stellt die endokrine Therapie dar. Dabei gilt es als Therapieziel, dass die Patientinnen möglichst lange und unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität auf eine effektive und verhältnismäßig nebenwirkungsarme Therapie eingestellt sind um das Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen Anstieg der tumorassoziierten Symptomatik aufzuhalten. (6, 7) Dies ist aus Sicht der Patientinnen von höchster Wichtigkeit und Relevanz. Kommt es im Therapieverlauf zu einem Krankheitsprogress und zum nachfolgenden Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, so sind im Allgemeinen deutlich stärkere Nebenwirkungen für die betroffenen Patientinnen zu erwarten als bei einer endokrinen Therapie. Die höhere Toxizität und das schlechtere Nebenwirkungsprofil einer Chemotherapie geht regelhaft mit einem ausgeprägten negativen Effekt auf den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen einher. (33, 34) So sind die in den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem durch hämatologische Toxizitäten, Stomatitis, Neuro- sowie Kardiotoxizität mit	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den dadurch einhergehenden körperlichen Belastungen gekennzeichnet (35-37). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Patientensicht stellt die Gabe einer Chemotherapie oftmals eine schwerwiegende Sorge und Belastung dar und ist im Rahmen der Behandlung teilweise eine schlimmere Erfahrung als die eigentliche Krebsdiagnose. (38, 39) Aus klinischer Sicht ist bei der Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen die Verlängerung der endokrinen Sequenztherapie und die Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie von hoher Relevanz und mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden. (40)	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. 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.

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Teilpopulationen b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie: und b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie: (PALOMA-3) Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.[38] 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

[38] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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.
Seite 5-9 (Dossierbewertung A16-74	**Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)** <u>Anmerkung:</u> Der G-BA hat bei der Festlegung der zVT (siehe Anhang 1) zwischen postmenopausalen sowie prä- /perimenopausalen Patientinnen unterschieden (41). Dieser Unterscheidung kann aus pharmakologisch-klinischer Sicht nicht gefolgt werden, da vor Behandlungsbeginn prämenopausale Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch die dauerhafte Medikation mit GnRH- Analoga, die der G-BA voraussetzt (41), aus biologischer Sicht postmenopausal werden. (42) Infolge der Einnahme der GnRH-Analoga wird die Ovarialfunktion - wie durch chirurgische Oophorektomie, Radioablation oder Menopause- effektiv unterdrückt und somit der	<u>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> *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, das prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovarektomie oder medikamentös durch GnRH-Analoga vorliegt, hierdurch der Zustand einer funktionellen Postmenopause herbeigeführt wird, womit die Unterteilung nach Menopausenstatus infrage gestellt wird.

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Östrogenspiegel drastisch gesenkt. (43) Bei Frauen, die mit GnRH-Analoga behandelt werden, treten durch Absinken des Serumestradiols vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö auf. (44) Aus diesen Gründen kann eine Unterscheidung der zVT in Abhängigkeit des Menopausenstatus in der vorliegenden Situation einer Palbociclibtherapie +/- LHRH-Gabe klinisch nicht unterstützt werden. Weiterhin nimmt der G-BA bei vorbehandelten Patientinnen eine Aufteilung in Abhängigkeit der Erstlinienbehandlung vor. (41) Da zum Zeitpunkt der Zulassung von Fulvestrant in der Erstlinie v.a. Tamoxifen eingesetzt wurde, bezieht sich die Zulassung von Fulvestrant auch nur auf die Vortherapie mit diesen Wirkstoff. (45) Mit der Zeit wurden Aromataseinhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen und gelten mittlerweile aufgrund der Ergebnisse klinischer Studien als genauso gut bzw. besser wirksam als Tamoxifen (22, 46) und werden in der Erstlinientherapie von den endokrinen Therapien am häufigsten eingesetzt. Fulvestrant ist ein Downregulator des Östrogenrezeptor und deaktiviert ihn. Dieser Wirkmechanismus ist unabhängig von der endokrinen Erstlinientherapie. (45, 47)	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 Hormonabhängigen 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. *Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Progression nach endokriner Vorbehandlung* 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 Stel-

Stellungnehmer: DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Fulvestrant kann daher aus unserer Sicht durchaus als zVT für die Population der vorbehandelten Patientinnen herangezogen werden, da es eine adäquate, wirksame endokrine Therapie darstellt und in der vorliegenden Situation alle Patientinnen mit Beginn der Palbociclibtherapie als postmenpausal anzusehen sind.	lenwerts 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.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Limited, Fachinformation IBRANCE ® 75/100/125 mg Hartkapseln, November 2016.
2. 2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264-2.pdf
3. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. SpringerPlus. 2014;3:535.
4. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005;104:1742-50.
5. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
6. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register- Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2017.
8. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. Current oncology (Toronto, Ont). 2015;22:S29- 42.
9. Holleczek B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. Cancer epidemiology. 2011;35:399-406.
10. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:95-100.
11. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:1871–88.
12. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32:3307-29.
13. National Institute for Health Care Excellence. Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
14. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
15. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht Nr. 224 - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Auftrag: V12-02. Version: 1.0. Stand: 20.05.2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Doku-

mentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011.
18. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18:3748-57.
19. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18:3758-67.
20. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21:2101-9.
21. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14:1391-8.
22. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer treatment reviews. 2012;39:457-65.
23. Almstedt K, Schmidt M. Targeted Therapies Overcoming Endocrine Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Breast care (Basel, Switzerland). 2015;10:168-72.
24. Johnston SR. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107.
25. Rimawi MF, Osborne CK. Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9:133-4.
26. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast cancer research : BCR. 2009;11:R77.
27. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(20):1925-36.
28. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(24):2925-34.
29. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti- cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(8):1547-73.
30. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. (2016) Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive,

HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 27(6): 1047–1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139
31. European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 2016.
32. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). The oncologist. 2016;21(10):1165-75
33. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014;14:929-40.
34. Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Leipzig. 2016.
35. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome - Nebenwirkungen der Therapie (Version 2017.1D). 2017.
36. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April. 2015.
37. Sanofi Aventis. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2016.
38. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast care (Basel, Switzerland). 2015;10:95-100.
39. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC cancer. 2015;15:554.
40. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clinical Medicine Insights Oncology. 2016;9:137-47.
41. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2016-B-141-z Palbociclib
42. Tan SH, Wolff AC. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. Clinical breast cancer. 2007;7:455-64.
43. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor- positive metastatic breast cancer: an intergroup study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16:994-9.
44. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat. Stand: April. 2015.
45. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: Juli. 2016.

46. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98:1285-91.
47. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Drugs. 2011;71:363-80.

5.12 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. März 2017
Stellungnahme zu	Palbociclib
Stellungnahme von	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Palbociclib (Ibrance®) ist das erste Verfahren für gezielte Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom. Palbociclib ist zugelassen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms - in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor - in Kombination mit Fulvestrant bei bereits vorbehandelten Patientinnen; bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem GnRH/LH-Agonist. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.	

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
Erstlinie postmenopausal	Anastrozol, Letrozol oder ggf. Tamoxifen	erheblich	-	geringer als ZVT	Hinweis
Erstlinie prä- oder perimenopausal	Tamoxifen plus Ausschaltung der Ovarialfunktion	erheblich	-	nicht belegt	-
Zweitlinie postmenopausal	Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Exemestan oder Exemestan/Everolimus	erheblich	-	nicht belegt	-

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Zweitlinie prä- oder perimenopausal	Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	erheblich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

<u>Erstlinientherapie, postmenopausale Patientinnen</u>

- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Phase-I/II-Studie PALOMA-1 und die Phase-III-Studie PALOMA-2 zum Vergleich von Letrozol + Palbociclib vs Letrozol. 79% der Patientinnen in PALOMA-2 waren postmenopausal. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Die Kombination von Letrozol + Palbociclib führt gegenüber Letrozol zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 10 Monate) und zur Steigerung der Remissionsrate. Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität waren in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.

<u>Zweitlinientherapie, postmenopausale Patientinnen</u>

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-III-Studie PALOMA-3 zum Vergleich von Fulvestrant + Palbociclib vs Fulvestrant. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Die Kombination von Fulvestrant + Palbociclib führt gegenüber Fulvestrant zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 4,9 Monate), zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verbesserung der globalen Lebensqualität und der Schmerzsymptomatik. Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Gesamtüberlebenszeit war nicht unterschiedlich, allerdings beruhen die Daten im Dossier auf dem Datenschnitt vom Dezember 2014.

Die Rate schwerer Therapie-assoziierter Neutropenien liegt in beiden Indikationen bei etwa 65%, führt aber bei <2% zu einer febrilen Neutropenie.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei postmenopausalen Patientinnen führt die Kombination endokriner Therapie zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und stellt in Ausmaß und Konsequenzen bei beiden Indikationen einen Patienten-relevanten Nutzen dar. Die Zahl prä-/perimenopausaler Patientinnen ist klein. Funktionell ist die Mehrzahl der jüngeren Patientinnen aufgrund der Therapiemaßnahmen ebenfalls postmenopausal.	
2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung und an der Vortherapie [2, 3, 4, 5].	
3. Stand des Wissens Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt. ***Tabelle 2: Zugelassene Arzneimittel beim HR-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom*** **Substanzklasse** | **Arzneimittel** | **Zulassung**	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erstlinie	**Zweit- oder spätere Linie**	
Endokrine Therapie	Anastrozol	X	X	
	Exemestan	X	X	
	Fulvestrant		X	
	Goserelin	X	X	
	Letrozol	X	X	
	Tamoxifen	X	X	
	Toremifen	X		
Weitere zielgerichtete Therapie	Bevacizumab, in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin	X		
	Everolimus, in Kombination mit Exemestan		X	
	Palbociclib, in Kombination mit Letrozol oder Fulvestrant (Zweitlinie)	X	X	
Zytostatische Therapie	Capecitabin		X	
	Cyclophosphamid	X	X	
	Docetaxel	X	X	
	Doxorubicin	X	X	
	Doxorubicin, liposomal			
	Epirubicin	X	X	
	Eribulin		X	
	5-Fluorouracil		X	

Stellungnehmer: DGHO

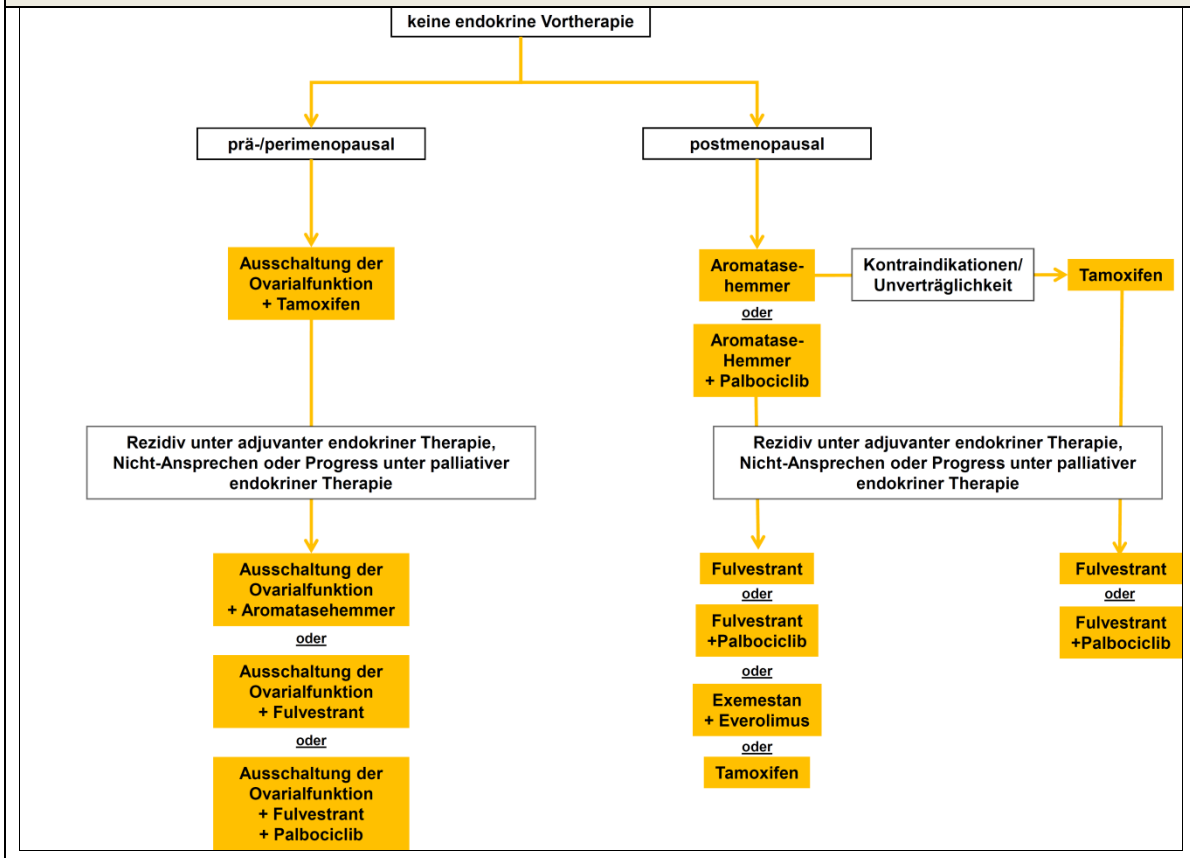
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	Gemcitabin, in Kombination mit Paclitaxel		X
	Mitoxantron	X	X
	Paclitaxel	X	X
	Paclitaxel, Albumin-gebunden		X
	Vinorelbin		X

Unsere aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom sind in Abbildung 1 dargestellt [4].

Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Daten randomisierter Studien zur weiteren, gezielten Therapie des HR positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sind in Tabelle 3 zusammengestellt.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 3: Weitere gezielte Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom	

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜLZ[5] (HR[3])
Baselga, 2012 Piccart, 2014 [6]	HR+, Zweitlinie	Exemestan	Exemestan + Everolimus	724	0,4 vs 9,5[6] p < 0,0001	4,1 vs 10,6 0,35[7] p < 0,0001	26,6 vs 31, 0,89 n. s. [8]
LEA Martin, 2015 [7]	HR+, Erstlinie	Letrozol oder Fulvestrant	Letrozol / Fulvestrant + Bevacizumab	374	22 vs 41 p < 0,001	14,1 vs 19,3 0,83 n. s.	51,8 vs 52, 0,87 n. s.
CALGB 40503 Dickler, 2016 [8]	HR+, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Bevacizuum-ab	343	49 vs 69 p < 0,004	15,6 vs 20,2 0,75 p = 0,016	43,9 vs 47, 0,87 n. s.
PALOMA-1 Finn, 2015 [9], Dossier	ER+/HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	165	32 vs 42	10,2 vs 20,2 0,49 p < 0,0001	33,5 vs 37, 0,81 n. s.
PALOMA-2 Finn, 2016 [10], Dossier	ER+/HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	666	34,7 vs 42,1	14,5 vs 24,8 0,57 p < 0,0001	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

PALOMA-3 **Cristofallini, 2016 [11],** **Dossier**	**ER+, HER2-,** **Zweitlinie**	**Fulvestrant**	**Fulvestrant + Palbociclib**	**521**	**9 vs 19**	**4,6 vs 9,5** **0,46** **p < 0,0001**	**n. e. vs n. e.** **1,02** **n. s.**

[1] N - Anzahl Patientinnen; [2] RR – Remissionsrate; [3] HR - Hazard Ratio; [4] PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. - nicht signifikant;

Palbociclib ist ein Inhibitor von CDK (Cyclin-Dependent-Kinase) 4 und CDK6. CDK4 und 6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Palbociclib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie und vom Menopausenstatus entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5].	
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind drei multizentrische, randomisierte Studien mit diesen Design-Charakteristika: PALOMA-1: Phase I/II, offen, nicht vorbehandelte Patientinnen, 1:1 randomisiert, kein Crossover PALOMA-2: Phase III; doppelblind, nicht vorbehandelte Patientinnen, 2:1 randomisiert, kein Crossover PALOMA-3: Phase III, doppelblind, vorbehandelte Patientinnen, 2:1 randomisiert, kein Crossover Die Ergebnisse wurden jeweils in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10, 11].	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt aller drei PALOMA-Studien. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist für PALOMA-2 erst für die finale Analyse vorgesehen und fehlt im Dossier. In PALOMA-1 und -3 wurde die Gesamtüberlebenszeit durch Palbociclib nicht signifikant verlängert. Bei den nicht vorbehandelten Patientinnen von PALOMA-1 lag die mediane Überlebenszeit bei fast 3 Jahren. Der Datenschnitt von PALOMA-3 für die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit stammt vom 5. 12. 2014. Hier ist aus Gründen der Arzneimittelsicherheit eine Aktualisierung erforderlich.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Bei den nicht vorbehandelten Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit in PALOMA-1 und -2 um etwa 10 Monate verlängert. In der größeren PALOMA-2-Studie lag die progressionsfreie Überlebenszeit im	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichsarm im erwarteten Bereich anderer Erstlinienstudien mit Letrozol. Bei den vorbehandelten Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit um 4,9 Monate verängert, dabei mehr als verdoppelt gegenüber dem Vergleichsarm. Die Ansprechraten lagen in den Palbociclib- etwas höher als in den jeweiligen Kontroll-Armen. Hier ist einschränkend anzumerken, dass jeweils ein Teil der Patientinnen keine messbare Tumorerkrankung hatte, z. B. beim Vorliegen ossärer Metastasen als alleiniger Manifestation.	
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PALOMA-2 mittels des validierten Fragebogens FACT-B erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In PALOMA-3 wurden die Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 erhoben. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert []. Hier zeigte sich in der globalen Lebensqualität ein leichter, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Palbociclib-Arms (p = 0,0313) und auch in der Verbesserung der Schmerzsymptomatik gegenüber dem Ausgangsbefund (p = 0,0011).	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren in den beiden großen randomisierten Studien vergleichbar. Sie traten viel häufiger im Palbociclib-als im Kontroll-Arm auf: PALOMA-2: **75,7** vs **24,4%**, PALOMA-3: **69,3%** vs **18,0%**. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie (62-66,5%), Anämie (2,6 - 5,4%) und Thrombozytopenie (1,6-2,3%). Allerdings lag die Rate febriler Neutropenien nur bei 0,6-1,6%. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen in den Palbociclib-Armen bei 2,6-9,7%, in den Kontroll-Armen bei 1,7-5,9%.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Er wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Bei den vorbehandelten Patientinnen wurde die PALOMA-3 Studie mit dem Fulvestrant-Arm nicht ausgewertet. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG weiterhin eine Methodik zur Erfassung der Morbidität, i. e. Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten Therapie u.a. Diese Defizite sind in diesem Verfahren gravierend.	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Palbociclib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress nach der vorhergehenden Anti-VEGF-Therapie. Palbociclib führt gegenüber Letrozol bzw. Fulvestrant in den bisherigen Auswertungen nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der pharmazeutische Unternehmer erwartet eine Verlängerung der Überlebenszeit aufgrund der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und der zusätzlich durchgeführten Surrogate Threshold Effect (STE)-Analyse. Da die mittlere Überlebenszeit der nichtvorbehandelten Patientinnen etwa 3 Jahre beträgt, multiple Formen der Postprogressionstherapie möglich sind und der Datenschnitt zur Überlebenszeitanalyse von PALOMA-3 mehr als 2 Jahre zurückliegt, halten wir den Einfluss von Palbociclib auf die Gesamtüberlebenszeit für offen. Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) gehört zu den am häufigsten verwendeten, primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Die in den PALOMA-Studien verwendeten RECIST-Kriterien sind validiert und akzeptiert. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Folgetherapien. Beim HR positivem Mammakarzinom mit einer mehrjährigen Überlebenszeit ist dieser Aspekt relevant.	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kritisch diskutiert wird die Frage, ob die Verlängerung des PFÜ einen patientenrelevanten Nutzen hat. Dahinter steht die Frage „Behandeln wir Bilder/Laborwerte oder Patienten?“ Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich bisher nicht umfassend belegt []. Beim HR-positiven Mammakarzinom sehen wir den patientenrelevanten Nutzen des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der Vermeidung oder Verzögerung zytostatischer Mono-oder Kombinationstherapie als nächstfolgender Therapielinie. Zytostatische Therapie ist mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen belastet. Vor allem lang anhaltende Nebenwirkungen wie Neurotoxizität schränken die Lebensqualität nachhaltig ein. Den Hazard Ratio von <0,5 bewerten wir als zusätzliches Qualitätsmerkmal. Bei den vorbehandelten Patientinnen von PALOMA-3 zeigten sich auch eine Verbesserung der globalen Lebensqualität sowie eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik. In PALOMA-2 zu den nicht vorbehandelten Patientinnen waren die Unterschiede nicht signifikant.	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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 wer-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Aufgrund der beschriebenen gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie werden diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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 mye-

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		losuppressiven, 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.[39] 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

[39] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2017. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: 10.1016/j.**breast**.2016.10.001
6. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al.: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol 25:2357-2362, 2014. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456
7. Martin M, Loibl S, von Minckwitz G et al.: Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. Lancet Oncol 33:1045-1052, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2388
8. Dickler N, Barry WT, Cirrincione CT et al.: Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). J Clin Oncol 34:2602-2609, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1595
9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 16:25-35, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
11. Cristofallini M, Turner NC, Bondarenko I et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17:425-439, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0

5.13 Stellungnahme Astra Zeneca GmbH

Datum	22.März.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®)
Stellungnahme von	Aljona Specht (aljona.specht@astrazeneca.com) AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel, Germany

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.03.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Palbociclib (Ibrance®) nehmen. Palbociclib wird angewendet zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Fulvestrant (Faslodex®), welcher in Kombination mit dem zu bewertenden Palbociclib eingesetzt wird. Darüber hinaus hat AstraZeneca einen Wirkstoff zur Behandlung des Mammakarzinoms in der Entwicklung. Aufgrund dieser beiden Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Palbociclib betroffen.	
Anmerkung: Nutzenbewertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Palbociclib zieht das IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran. Dieser wird, nach Ansicht des Instituts, nicht per se als patientenrelevant eingestuft wird, da die Beurteilung des Krankheitsfortschritts auf bildgebenden Verfahren, und nicht auf von	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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 RE-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen wahrnehmbaren Symptomen beruht. AstraZeneca vertritt die Meinung, dass es sich bei PFS um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und dieser somit in die Nutzenbewertung einzuschließen ist. Diese Auffassung wird durch die European Medicines Agency (EMA) bestärkt, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen (CHMP 2016). Das PFS bildet die Wirkstoffaktivität gegenüber dem Tumor ab, gibt Aufschluss über die Dauer der Remission sowie das Fortschreiten der Erkrankung. Durch den radiologischen Befund ergeben sich Konsequenzen auf die Therapieentscheidung, die von unmittelbarer Bedeutung für die Patientinnen sind. Die Verknüpfung von Progress und dem Auftreten von Symptomen, die mit der Krebserkrankung zusammenhängen, wird durch die klinische Praxis aufgezeigt. Die unterstützende Verwendung bildgebender Verfahren hat sich als reliable Methode in der klinischen Praxis bewiesen. Sie erlaubt die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts, und ermöglicht damit eine Entscheidung über die Weiterführung oder Einstellung	CIST-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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der bisherigen Therapie (AWMF 2012). Sowohl das Auftreten eines Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts als auch die Angst davor haben ferner einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und das psychologische Wohlbefinden der Patientinnen und deren nahestehenden Personen. Die psychologische Belastung eines nachgewiesenen Progresses kann sich beispielsweise in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer und Verzweiflung äußern (Hesse u. a. 2016). In diesem Kontext wird ergänzend darauf verwiesen, dass in anderen Indikationsgebieten bereits Evidenz aus einer Reihe wissenschaftlicher Publikationen vorliegt, in denen Tumorprogression mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert wird. Beispielsweise beschrieben Griebsch et al. einen statistisch signifikanten Unterschied in gesundheitsbezogener Lebensqualität zwischen den Patienten mit und ohne Progressionsereignisse basierend auf Daten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien mit Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (Griebsch u. a. 2014). In einer Patientenpräferenzstudie an 211 NSCLC Patienten konnte ferner gezeigt werden, dass für die Patienten bei der Therapie vor allem eine Verlängerung des PFS und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome im Vordergrund stehen (Mühlbacher und Bethge 2015).	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 vorge-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legten 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22f.	**Anmerkung:** Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren adressiert sowohl die Erstlinien- als auch die Zweit- und Folgelinientherapie mit Palbociclib bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Insbesondere Patientinnen, welche im Rahmen einer Erstlinientherapie behandelt werden, erhalten mit großer Wahrscheinlichkeit mindestens eine weitere Therapie zur Behandlung des Mammakarzinoms. Denn bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (Normanno u. a. 2005; Ellis 2004). Das IQWiG fordert in der Nutzenbewertung eine Erhebung der Endpunkte Nebenwirkungen und Morbidität über den gesamten Zeitraum, demnach – korrespondierend zum Endpunkt Gesamtüberleben – bis zum Versterben der Patientin-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen. Nach Auffassung des IQWiG wären die Beobachtungszeiten anderenfalls systematisch verkürzt. Nur eine Erfassung über den gesamten Zeitraum ermögliche eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen. Konträr zu dieser Auffassung ist AstraZeneca der Ansicht, dass die Aussagekraft dieser Endpunkte durch eine Erfassung ausschließlich im Zeitraum der randomisierten Behandlung (bei Nebenwirkungen zuzüglich 28 Tage) hinreichend gegeben ist, und reliable Schlussfolgerungen im Rahmen der Nutzenbewertung zulässt. Die vom IQWiG vorgeschlagene Auswertung und Zuordnung von Nebenwirkungen und Symptomveränderungen erscheint wenig zielführend, da insbesondere Limitationen, die sich aus der praktischen Umsetzung ergäben, ignoriert werden. Zum einen würde diese Vorgehensweise selbst zu einer systematischen Verzerrung führen, z.B. aufgrund der Betrachtung des Effekts über mehrere Therapielinien und -regime hinweg, die nach Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie begonnen wurden. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patientinnen wenigstens eine weitere Therapielinie angeboten bekommt – wie bereits erwähnt, ist	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> *Nebenwirkungen* 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Anzahl der Patientinnen mit de novo oder im Therapieverlauf erworbenen Resistenzen sehr groß (Normanno u. a. 2005; Ellis 2004). Zum anderen würde die Erfassung aller Endpunkte bis zum Tod, eine nicht unerhebliche Belastung für die Patientinnen bedeuten, insbesondere, da einige Patientinnen im Verlaufe der Erkrankungen an mehreren Studien teilnehmen. Angesichts der Vielzahl der Fragestellungen bzw. Endpunkte, die in modernen klinischen Studien erhoben werden – und die jedes Mal mit einer Belastung für die Patientinnen verbunden sind – erscheint fragwürdig, ob die Forderung des IQWiG verhältnismäßig ist, zumal auch das Manko der systematischen Verzerrungen nicht ausgeräumt werden könnte. Der gewählte Nachbeobachtungszeitraum von 28 Tagen ist im Übrigen im Einklang mit den für internationale klinische Studien in der Regel relevanten ‚Good Review Practices' der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA. Zur Feststellung von Todesfällen, die im Zusammenhang mit dem Sicherheitsprofil des Arzneimittels stehen könnten, wird für Arzneimittel mit raschem Wirkeintritt und relativ kurzer Eliminationshalbwertszeit eine Beobachtung nach Behandlungsende von 4 Wochen empfohlen (FDA 2010).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Erfassung von Nebenwirkungen und Morbidität für den Zeitraum der randomisierten Behandlung (bei Nebenwirkungen zuzüglich 28 Tage) erlaubt verlässliche Aussagen zur Beantwortung der Fragestellungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.	
S. 71	**Anmerkung:** Das IQWiG nimmt wie folgt Bezug auf die Tragenden Gründe zum Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zu Olaparib: *„In der vom pU zitierten Nutzenbewertung des G-BA zu einem Orphan Drug beschreibt auch der G-BA, dass der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung aus verschiedenen Gründen nicht als valider Endpunkt angesehen werden kann.“* AstraZeneca möchte richtigstellen, dass der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (time to first subsequent therapy, TFST) mit folgender Begründung als patientenrelevanten Endpunkt einstufte: *„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Ent-*	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen" (G-BA 2015). Der Endpunkt wurde somit vom G-BA als grundsätzlich patientenrelevant erachtet. Das hat nach Ansicht von AstraZeneca auch weiterhin Gültigkeit. Daneben hat dieser Endpunkt aufgrund der häufig notwendigen weiteren Therapielinien in diesem sehr schweren Krankheitsstadium des Mammakarzinoms eine ausgesprochene Nähe zur Versorgungsrealität und ist deshalb auch von bedeutender Relevanz in der therapeutischen Praxis. Der Endpunkt spiegelt die in der Praxis für viele Patientinnen leider unvermeidbar eintretende Situation des Abwägens der Therapieentscheidung zwischen Patientin und Arzt wider, die auf Basis der fallspezifischen und patientenindividuellen Gegebenheiten und der Präferenzen der Patientinnen getroffen wird. **Vorgeschlagene Änderung:** Der G-BA bewertete den Endpunkt TFST im Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib als grundsätzlich patientenrelevant, da eine Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Ferner hat der Endpunkt auch eine hohe Relevanz in der Versorgungspraxis. Diese grundsätzliche Feststellung sollte sich auch in der Nutzenbewertung von	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

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Palbociclib widerspiegeln.	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. 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. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(PALOMA-3) Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Palbociclib plus Fulvestrant bzw. 36,2 % in der Kontrollgruppe mit Fulvestrant.[40] 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

[40] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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.

Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.

Committee for Medicinal Products for Human Use. 2016. „Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man“. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf.

Ellis, Matthew. 2004. „Overcoming Endocrine Therapy Resistance by Signal Transduction Inhibition“. *The Oncologist* 9 Suppl 3: 20–26.

FDA. 2010. „Good Review Practice: Clinical Review Template“. https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM080121.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. „Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Olaparib von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib“. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf.

Griebsch, Ingolf, Michael Palmer, Peter M Fayers, und Stuart Ellis. 2014. „Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib“. *BMJ Open* 4 (10). doi:10.1136/bmjopen-2014-005762.

Hesse, Michaela, Katrin Heydweiller, Martin Mücke, Henning Cuhls, und Lukas Radbruch. 2016. „[Anxiety in progressive disease]“. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (17): 1229–34. doi:10.1055/s-0042-108680.

Mühlbacher, Axel C., und Susanne Bethge. 2015. „Patients’ Preferences: A Discrete-Choice Experiment for Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer“. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 16 (6): 657–70. doi:10.1007/s10198-014-0622-4.

Normanno, Nicola, Massimo Di Maio, Ermelinda De Maio, Antonella De Luca, Andrea de Matteis, Antonio Giordano, Francesco Perrone, und on behalf of the NCI-Naples Breast Cancer Group. 2005. „Mechanisms of Endocrine Resistance and Novel Therapeutic Strategies in Breast Cancer“. *Endocrine-Related Cancer* 12 (4): 721–47. doi:10.1677/erc.1.00857.

5.14 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib, Nr. 491, A16-74, Version 1.0, Stand: 23.02.2016
Stellungnahme von	*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2013 lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 71.600 Frauen und 700 Männern. Die Mortalität der Erkrankung beträgt aktuell etwa 25 %. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 bei 64,3 Jahren für Frauen und 69,9 Jahren für Männer (1). Im Jahr 2020 werden 77.600 Neuerkrankungen in Deutschland erwartet (1). Für die Bewertung von Palbociclib ist die Einteilung des Mammakarzinoms nach Hormonrezeptorstatus (positiv (HR+) und negativ) und nach Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) relevant. Als Primärtherapie bei metastasierter oder lokal inoperabler Erkrankung erhalten HR+ Patientinnen in der Regel eine endokrine Therapie. Eine initiale Chemotherapie erfolgt nur bei viszeraler Metastasierung (2-4). Die endokrine Therapie beinhaltet bei prämenopausalen Frauen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion kombiniert mit Tamoxifen, in der Postmenopause eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer oder mit Tamoxifen. Wenn auf die initiale endokrine Therapie keine Refraktärität bestand, folgt bei Progression eine endokrine Zweitlinientherapie, diese erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie mit Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan ggf. kombiniert mit Everolimus oder Fulvestrant. Bei prämenopausalen Patientinnen wird die zusätzliche Suppression der Ovarialfunktion weitergeführt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei vorangegangener adjuvanter endokriner Therapie beeinflusst die Dauer des therapiefreien Intervalls die Prognose und die Therapieauswahl: Bei langem Intervall (> 12 Monate) kommt je nach Vortherapie eine der o. g. Zweitlinientherapien in Frage. Bei kurzem therapiefreien Intervall (< 12 Monate) nach adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) eine Kombination von Exemestan mit Everolimus oder von Fulvestrant mit Tamoxifen (2). Die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lassen dies offen und empfehlen mit Hinweis auf die unsichere Datenlage eine individuelle Auswahl je nach Vortherapie und bisherigem Krankheitsverlauf (3;5). Bei HER2-überexprimierenden Tumoren ist zwischen einer initialen endokrinen Therapie und einer Chemotherapie jeweils in Kombination mit einer HER2-Blockade zu entscheiden. Palbociclib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. CDK 4/6 bewirken eine starke Phosphorylierung des physiologischerweise antiproliferativ wirkenden Retinoblastom-Proteins. Dies hat zur Folge, dass Transkriptionsfaktoren aktiv werden, welche die Zelle von der G_1- in die S-Phase befördern und somit die DNA-Replikation initiieren. Die Hemmung von CDK 4/6 führt somit zu einer Proliferationshemmung in der G_1-Phase des Zellzyklus (6;7). Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR+, HER2-negativen lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie erhielten. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden (8).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 4, 14</td><td>

<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib hat der G-BA folgende ZVT festgelegt.

<table>
<tr><th>Frage-stel-lung</th><th>Indikation[a]</th><th>ZVT[b]</th></tr>
<tr><td colspan="3">Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs</td></tr>
<tr><td>A1</td><td>postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)</td><td>Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</td></tr>
<tr><td>A2</td><td>prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)</td><td>Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion</td></tr>
<tr><td>B1</td><td>postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)</td><td>In Abhängigkeit der Vortherapie:
• Tamoxifen
oder
• Anastrozol
oder
• Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,
oder
• Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,
oder
• Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>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.</td></tr>
<tr><td>B2</td><td>prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)</td><td>eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung[c].</td></tr>
</table>
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird.
GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer

A1: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung grundsätzlich zu *in der Annahme, dass eine Therapie wegen Metastasierung > 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter endokriner Therapie als Erstlinientherapie* gilt. Dabei ist jedoch anzumerken, dass nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen auch Fulvestrant in Betracht kommt. Die Auswahl zwischen den medikamentösen Therapieoptionen hängt ab von Art und Dauer der adjuvanten Therapie sowie vom therapiefreien Intervall nach dieser Therapie.

A2: Nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen kommt auch die Kombination einer Suppression der Ovarialfunktion mit Letrozol, Anastrozol oder Fulvestrant in Betracht. Dies gilt insbesondere bei kurzem therapiefreiem Intervall.
</td><td><u>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

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 Ovariektomie in Betracht.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B1: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu. B2: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung grundsätzlich zu. Unter der Voraussetzung, dass gleichzeitig die Ovarialfunktion supprimiert wird, hätte jedoch auch dieselbe Festlegung wie bei postmenopausalen Frauen (B1) erfolgen können. *Für B1 und B2 gilt, dass auch eine Therapie wegen Metastasierung < 12 Monate unter laufender adjuvanter Therapie oder nach ihrem Abschluss als Zweitlinientherapie angesehen wird.*	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einem GnRH-Analogon 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 Ovariektomie oder GnRH-Analogon vorliegt.
IQWiG Dossierbewertung S. 5, 15	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** In die vorliegende Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) drei seiner Studien eingeschlossen. PALOMA-1 ist eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Phase-I/II-Studie von Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium (9). PALOMA-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie von Palbociclib + Letrozol vs. Place-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bo + Letrozol bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium (10). PALOMA-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie von Palbociclib + Fulvestrant (+/- Goserelin) vs. Placebo + Fulvestrant (+/- Goserelin) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom mit Progression unter oder < 12 Monate nach initialer endokriner Therapie (11). Diese Studien wurden vom pU für die Bearbeitung der folgenden Teilfragestellungen herangezogen: Fragestellung A1 für die Kombination mit Aromatasehemmern (hier Letrozol; PALOMA-1 und -2). Fragestellung B1 für die Kombination mit Fulvestrant (PALOMA-3). Fragestellung B2 für die Kombination mit Fulvestrant (PALOMA-3). Für die Fragestellung A2 hat der pU keine Daten eingereicht und beansprucht für diese auch keinen Zusatznutzen für Palbociclib.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 16, S. 22–23, S. 27–29	**<u>Kritik an den Studien</u>** **PALOMA-1** Durch das offene Studiendesign besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-1. Da es sich um eine Phase-I/II-Studie handelt, wurden keine Daten zum Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erhoben. **PALOMA-2**	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der PALOMA-2 Studie war der Anteil von Patientinnen mit günstigerem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) höher in der Palbociclib + Letrozol-Gruppe (ECOG-PS 0 bei 57,9 % der Patientinnen in der Palbociclib + Letrozol-Gruppe vs. 45,9 % in der Placebo + Letrozol-Gruppe). **PALOMA-3** Zum Studieneinschluss mussten postmenopausale Patientinnen in der Studie PALOMA-3 als vorangegangene Therapie einen Aromatasehemmer erhalten und darunter ein Rezidiv oder einen Progress des Mammakarzinoms erlitten haben; dies entweder unter laufender adjuvanter Therapie oder < 12 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie oder unter medikamentösen Behandlung einer Metastasierung. Nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern ist Fulvestrant jedoch nicht zugelassen, sondern ausschließlich „bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen“(12). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat 2010 einen Antrag des pU auf Erweiterung der Zulassung auch für postmenopausale Frauen bei Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer explizit negativ beschieden (13). Ein Progress unter oder kurz nach Therapie mit Aromatasehemmern schränkt in jedem Fall den Erfolg einer daran anschließenden endokrinen Therapie ein (14). In den Leitlinien der ESMO, der AGO und des NCCN wird jedoch in dieser Situation auch Fulvestrant empfohlen (2;3;5). Deshalb werden auch die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie von der AkdÄ bewertet.	<u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> (PALOMA-3) <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG weist in seiner Dossierbewertung darauf hin, dass der G-BA für die Fragestellung B2 als ZVT eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt hat. Alle Patientinnen im Vergleichsarm der Studie PALOMA-3 erhielten jedoch Fulvestrant als Monotherapie (+/- Goserelin). Die Festlegung einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen Diese Wahlfreiheit ist in der Studie PALOMA-3 nicht gegeben. Folglich kann eine Eignung von Fulvestrant als alleinige ZVT daraus nicht abgeleitet werden. Zudem ergeben die Studienunterlagen keine Hinweise darauf, weshalb Fulvestrant nach Maßgabe des Arztes für alle eingeschlossenen Patientinnen die adäquate endokrine Therapie sein könnte (dies wären beispielsweise Kontraindikationen gegen Aromatasehemmer). Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der prä- oder perimenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung des IQWiG; die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie werden jedoch dargestellt.	Die Zulassung von Fulvestrant sieht seinen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogentherapie 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 Berück-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sichtigung 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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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 Studien-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 7	**PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3** Der primäre Endpunkt war in allen drei Studien das progressionsfreie Überleben (PFS). Der eigentliche patientenrelevante Endpunkt wäre das Gesamtüberleben (OS). Eine Korrelation zwischen PFS und OS ist für das metastasierte Mammakarzinom nicht erwiesen. In drei Studien konnte nicht eindeutig die Möglichkeit einer Extrapolation vom PFS auf das OS belegt werden. Berücksichtigt werden muss, dass Patientinnen mit metastasiertem HR+ Mammakarzinom mehrere Behandlungsoptionen nach Progress haben, die den Zusammenhang zwischen PFS und OS bzw. das „Post-Progression-Survival“ (PPS) beeinflussen (15). Der pU hat versucht mittels einer korrelationsbasierten Methodik diesen Endpunkt als Surrogat für das OS zu validieren. Das IQWiG kritisiert mehrere Fehler des pU bei dieser – methodisch prinzipiell adäquaten – Vorgehensweise, weshalb es nicht möglich war, aus dem PFS als Surrogat valide Rückschlüsse für das OS abzuleiten. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an.	ergebnissen befasst. *<u>Zur vorgelegten Validierung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben</u>* 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.
IQWiG Dossier-bewertung S. 17–23	**<u>Studiendesign</u>** **Therapie** <u>PALOMA-1 und PALOMA-2</u> • Palbociclib-Arm Palbociclib 125 mg/Tag, oral in den Wochen 1–3 eines 28-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral. Für Palbociclib Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich; keine Dosisanpassung für Letrozol möglich (Unterbrechung war erlaubt). • Letrozol-Arm Letrozol 2,5 mg/Tag, oral; keine Dosisanpassung für Letrozol möglich (Unterbrechung war erlaubt). <u>PALOMA-3</u> • Palbociclib-Arm 28-Tage-Zyklen: Tag 1–21 Palbociclib oral 125 mg/Tag; Tag 22–28 keine Behandlung. Tag 1 und 15 von Zyklus 1 Fulvestrant 500 mg Injektion, danach alle 28 Tage an Tag 1 Fulvestrant 500 mg Injektion und für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage am Tag der Fulvestrant Injektion Goserelin subkutan. • Fulvestrant-Arm 28-Tage-Zyklen: Tag 1–21 Placebo oral; Tag 22–28 keine Behandlung. Tag 1 und 15 von Zyklus 1 Fulvestrant 500 mg Injektion, danach alle 28 Tage an Tag 1 Fulvestrant 500 mg Injektion und für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage am Tag der Fulvestrant Injektion Goserelin subkutan. **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer** <u>PALOMA-1</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen antitumorösen Therapie, inakzeptablen Toxizität, gemäß Entscheidung des Arztes oder Patienten für einen Abbruch, Loss-to-Follow-up oder dem Widerruf der Einwilligungserklärung. • Behandlungsdauer effektiv Median 14,1 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,2–40,9) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 7,6 (95 % CI 0,9–39,3) Monate unter Letrozol. Mittelwert 16,6 (SD 11,0) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 11,1 (SD 9,7) Monate unter Letrozol. • Beobachtungsdauer Die Nachbeobachtung erfolgte endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung. o OS: Nachbeobachtung alle zwei Monate nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, oder Loss-to-Follow-up, effektiv im Median 29,6 (95 % CI 27,9–36) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 27,9 (95 % CI 25,5–31,1) unter Letrozol. o Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. o Für alle anderen Endpunkte: Keine Angaben. <u>PALOMA-2</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, symptoma-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen antitumorösen Therapie, inakzeptablen Toxizität, gemäß Entscheidung des Arztes oder Patienten für einen Abbruch, Loss-to-Follow-up oder dem Widerruf der Einwilligungserklärung. • Behandlungsdauer effektiv Median 20,3 (95 % CI 0–34,1) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 13,8 (95 % CI 0,3–35,4) Monate unter Letrozol. Mittelwert 17,0 (SD 8,4) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 14,0 (SD 8,9) Monate unter Letrozol. • Beobachtungsdauer Die Nachbeobachtung erfolgte endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. o OS: Nachbeobachtung alle sechs Monate nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse; effektiv Median 23,0 (95 % CI 22,6–23,4) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 22,3 (95 % CI 21,9–22,9) Monate unter Letrozol. o Gesundheitsstatus: Nachbeobachtung bis Abbruch der Behandlung. o gesundheitsbezogene Lebensqualität: Nachbeobachtung alle sechs Monate nach Abbruch der Behandlung bis Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. o Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>PALOMA-3</u> Die Behandlung erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, inakzeptablen Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung. • Behandlungsdauer effektiv In der Studie PALOMA-3 ergaben sich für die Gesamtpopulation eine mediane Behandlungsdauer von 144 Tagen mit Palbociclib (Mittelwert 151,8 Tage) und von 148 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und von 120 Tagen mit Placebo (Mittelwert 121,3 Tage) bzw. von 128 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo + Fulvestrant-Arm. Daraus ergibt sich eine mediane Dauer der Kombinationstherapie von 148 Tagen (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und 128 Tagen (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo + Fulvestrant-Arm. Somit war die Behandlungsdauer im Placebo + Fulvestrant-Arm etwas kürzer als im Palbociclib + Fulvestrant-Arm. • Beobachtungsdauer o OS: Nachbeobachtung alle acht Wochen für das erste Jahr, danach alle 12 Wochen bis zum Tod, Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. o Gesundheitsstatus: Zyklus 1–4, danach jeder zweite Zyklus und Behandlungsende. o gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zyklus 1–14. o Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Ab-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bruch der Behandlung.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 29–39	**<u>Endpunkte</u>** **Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen** Die AkdÄ stimmt dem Einschluss der im Folgenden genannten Endpunkte in die Bewertung zu. <u>Gesamtüberleben</u> Für den patientenrelevanten Endpunkt OS wurden vom pU nur die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 vorgelegt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Mediane Überlebenszeit: 37,5 (28,4; n. e.) Monate unter Palbociclib + Letrozol vs. 33,3 (26,4; n. e.) Monate unter Letrozol (35,7 % vs. 38,3 % der Patienten), HR 0,81 (0,49–1,35); p = 0,421. Ergebnisse zum Überleben aus der Studie PALOMA-2 legt der pU nicht vor, obwohl sie offenbar vorhanden sind und einem externen Data Monitoring Committee zur Verfügung gestellt wurden. Das IQWiG ermittelt aus Angaben im Studienbericht zu PALOMA-2 (auf Basis der Sterberaten von 21,4 % im Palbociclib + Letrozol-Arm und 17,1 % im Letrozol-Arm am letzten Datenschnitt und einer annähernd gleichen Beobachtungsdauer von ca. 23 Monaten), dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungs-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	armen besteht. <u>Gesundheitszustand</u> Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben; es wurde der EQ-5D VAS verwendet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Änderung des Scores von Beginn bis Ende der Nachbeobachtung. Mittelwertdifferenz: –0,18 (95 % CI –2,29 bis 1,93); p = 0,869. <u>HRQoL</u> Der Endpunkt HRQoL wurde nur in der Studie PALOMA-2 (und für die weiteren Fragestellungen PALOMA-3, s. u.) erhoben; es wurde der FACT-B-Score verwendet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt für die Responderanalysen wie für die Mittelwertdifferenz: • Responderanalysen (Verminderung um ≥ 7 Punkte): RR 1,06 (95 % CI 0,85–1,31); p = 0,601. • Mittelwertdifferenz: –0,33 (95 % CI –2,63 bis 1,98); p = 0,782. Auch für alle Subskalen des FACT-B-Score zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. <u>Nebenwirkungen (UE)</u> • schwerwiegende UE (SUE) Für SUE liegen nur aus der Studie PALOMA-2 verlässlich interpretierbare Daten vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unterschied *zugunsten* von Letrozol. Patienten mit Ereignis: 19,6 % vs. 12,6 %; HR 1,63 (95 % CI –1,06 bis 2,49); p = 0,023. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Palbociclib. Die im Rahmen der Studie PALOMA-1 erhobenen SUE-Raten (21,7 % unter Palbociclib + Letrozol vs. 6,5 % unter Letrozol) sind nach Einschätzung des IQWiG und des pU wegen des offenen Studiendesigns und informativer Zensierung nicht interpretierbar. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung an. • schwere UE (CTCAE Grad 3–4) Die im Rahmen der Studie PALOMA-1 erhobenen Daten zu schweren UE sind laut Einschätzung des IQWiG dagegen trotz gleicher Problematik (offenes Design, informative Zensierung) ausreichend interpretierbar, da sich die Effektgrößen (77,1 % vs. 20,8 %) und der Zeitpunkt des Auftretens (median 1,4 Monate vs. nicht erreicht) schwerer UE in den beiden Studienarmen sehr deutlich unterscheiden. Deshalb werden schwere UE aus PALOMA-1 und PALOMA-2 vom IQWiG auch gepoolt analysiert. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung und dem Vorgehen des IQWiG an. Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich sowohl für die Einzelstudien als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Letrozol. In der Gesamtschau beider Studien ergibt sich daraus für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere UE (gepoolte Auswertung): HR 5,49 (95 % CI 4,14–7,08); p < 0,001. Auch die Analysen für CTCAE 3 und 4 ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die sich allein auf Laborwerte beziehen, ergeben für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib. Schwere UE ohne Labor: HR 1,52 (95 % CI 1,16–2,00); p = 0,002. • Therapieabbruch aufgrund von UE Es zeigt sich in PALOMA-1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Abbruch der Therapie mit allen Wirkstoffen und in PALOMA-2 für den Abbruch der Therapie mit allen oder einzelnen Wirkstoffen. • spezifische UE Für spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die weiteren Fragestellungen lagen laut IQWiG keine relevanten Daten vor. Die AkdÄ folgt dieser Feststellung nicht. Aus Sicht der AkdÄ sollte die Studie PALOMA-3 ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden, und zwar um Fragestellung B1 zu beantworten. **Fragestellung B1 + B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen + prä-/perimenopausalen Frauen, mit Progression nach endokriner Therapie**	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Gesamtüberleben</u> Die Daten für das OS sind nicht aussagekräftig, da das mediane Überleben beim Datenschnitt am 05.12.2014 noch nicht erreicht war. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,02; 95 % CI 0,46–2,25; p = 0,97). Aktuelle Daten zum OS werden nicht vorgelegt. <u>Gesundheitszustand</u> Die Analyse zur Verschlechterung der Symptomskalen anhand des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen *zugunsten* von Palbociclib auf (HR 0,63; 95 % CI 0,48–0,84; p = 0,0016). Es ist jedoch unklar, um was für Schmerzen es sich hierbei handelte (z. B. Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen) und wie gut diese durch die supportive Therapie beherrschbar waren. Somit ist die klinische Relevanz dieser Daten unklar. Hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Belastung durch Haarausfall bei Patientinnen mit Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen *zuungunsten* von Palbociclib	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf (HR 2,43; 95 % CI 1,17–5,07; p = 0,0140). In Hinblick auf die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Symptome im Brust- bzw. im Armbereich zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gleichen sich positive und negative Effekte aus. <u>HRQoL</u> Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation bei der Funktionsskala emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen *zugunsten* von Palbociclib auf (HR 0,66; 95 % CI 0,48–0,91; p = 0,0107). Hinsichtlich der Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich Effekte *zugunsten* von Palbociclib. Diese waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des p-Wertes des Log-Rank-Tests in der Gesamtpopulation bei dem Item Freude an Sex jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen *zuungunsten* von Palbociclib auf; das Konfidenzintervall des HR zeigt keinen signifikanten Effekt (HR 1,78; 95 % CI 0,99–3,21; p = 0,0496). Hinsichtlich der Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungs-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gruppen. <u>UE</u> Die Raten an SUE (15,4 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 18 % Placebo + Fulvestrant; HR 0,80; 95 % CI 0,51–1,24; p = 0,3181) und Therapieabbrüchen wegen UE (5,5 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 3,5 % Placebo + Fulvestrant; HR 1,55; 95 % CI 0,62–3,87; p = 0,3477) waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant. Die Rate an schweren UE CTCAE Grad 3–4 war zwischen den Therapiearmen stark unterschiedlich und statistisch signifikant *zuungunsten* von Palbociclib: 76,2 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 22,7 % Placebo + Fulvestrant; HR 5,68; 95 % CI 4,05–7,98; p < 0,0001. Hieraus könnte sich ein höherer Schaden für Palbociclib hinsichtlich schwerer UE Grad 3–4 ableiten.	
IQWiG Dossierbewertung S. 10–12, S. 40–44	**<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** **Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen** Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen zwei für die frühe Nutzenbewertung von Palbociclib relevante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib im Sinne einer günstigen Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie OS oder Gesundheitsstatus bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie: (PALOMA-2)</u> Für postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber Letrozol nicht belegt. *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. Zu-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UE. Das Ausmaß des höheren Schadens für den Endpunkt schwere UE ist unter Vernachlässigung der schweren UE, die allein auf pathologisch veränderten Laborwerten basieren, als gering einzustufen. Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR+, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie. Ein geringerer Nutzen ist nicht auszuschließen. **Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- und perimenopausalen Frauen** Hierzu liegen keine relevanten Daten vor. **Fragestellung B1 + B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen oder prä-/perimenopausalen Frauen, mit Progression nach endokriner Therapie** Für Frauen mit HR+, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, mit Progression nach endokriner Therapie, die Palbociclib + Fulvestrant erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden. Die AkdÄ schließt sich somit der Einschätzung des IQWiG an.	sätzlich 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 aus-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geprägten 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 progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Teilpopulation a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstli-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nientherapie: 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. Teilpopulationen b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie: und b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie: (PALOMA-3) Für postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. *Gesamtbewertung* Aus der Studie PALOMA-3 liegen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<u>Fazit</u> Für postmenopausale Frauen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib + Letrozol als initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol nicht belegt. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden. Für Frauen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenem oder me-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tastasiertem Brustkrebs, mit Progression nach endokriner Therapie, die Palbociclib + Fulvestrant erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden. Für die weiteren Fragestellungen lagen keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.	<u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u> a1) <u>Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2):</u> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 durchge-führt werden kann, bleibt hiervon unberührt. b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie: (PALOMA-3) 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 20. März 2017). Berlin, Stand: November 2016.

2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO): Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Einzeldateien_deutsch/2017D%2019_%20Endokrine%20und%20zielgerichtete%20Therapie%20metastasiertes%20Mammakarzinom.pdf (Letzter Zugriff: 20. März 2017). Guidelines Breast Version 2017.1D 2017.

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: http://www.nccn.org/index.asp (Letzter Zugriff: 20. März 2017). Version 2.2016 2016.

4. Harbeck N, Gnant M: Breast cancer. Lancet 2017; 389: 1134–1150.

5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al.: 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017; 28: 16-33.

6. Sherr CJ: A new cell-cycle target in cancer - inhibiting cyclin d-dependent kinases 4 and 6. N Engl J Med 2016; 375: 1920-1923.

7. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 64 - Palbociclib (Ibrance®) in combination with fulvestrant for the treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Wien; Stand: Januar 2017.

8. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Ibrance® 75/100/125 mg Hartkapseln". Stand: November 2016.

9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 25-35.

10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1925-1936.

11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 425-439.

12. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Faslodex® 250 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2016.

13. European Medicines Agency (EMA): Faslodex® - Fulvestrant: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf. (Letzter Zugriff: 20. März 2017). London, 25. Oktober 2010.

14. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al.: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008; 26: 1664-1670.

15. Fischer AH-V, K.;, Latimer NH, C.: Extrapolation from progression-free survival to overall survival in oncology. London, Dezember 2016.

5.15 Stellungnahme von Dr. Johannes Ettl Technische Universität München

Datum	<< 22.März 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Palbociclib >>
Stellungnahme von	<< Dr. med. Johannes Ettl, Oberarzt der Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Palbociclib ist ein hoch wirksames Medikament bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. Basis der Zulassung sind DREI voneinander UNABHÄNGIG durchgeführte Studien, die alle jeweils eine VERDOPPLUNG des progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme von Palbociclib zu einer endokrin basierten Therapie nachgewiesen haben. Durch diese Verdopplung kann bei den Patientinnen der Beginn einer nebenwirkungsreichen Chemotherapie um mehrere Monate bis Jahre postponiert werden. Die Verträglichkeit des Medikaments ist sehr gut, das Nebenwirkungsprofil vorhersagbar und gut beherrschbar, insbesondere deswegen, weil die höhergradigen Toxizitäten ausschließlich Blutbildveränderungen betreffen, die für die Patientinnen meist symptomlos bleiben. Palbociclib hat längst Eingang gefunden in sämtliche nationale und internationale Leitlinien als Standard-Therapie beim hormonrezeptorpositiven, HER2 negativen Brustkrebs. Nicht nur einzelne Fachexperten, die über langjährige Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs verfügen sondern praktisch die gesamte nationale und internationale Fachwelt stehen FASSUNGSLOS der Dosierbewertung des IQWiG gegenüber. Die Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens von 10 auf 20 Monate NICHT als patientenrelevanten Endpunkt zu sehen bei einer Erkrankung, deren mediane Überlebenszeit zwischen 2	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und drei Jahren liegt, kann nicht anders als ein fatales Versagen der zugrundeliegenden Methodik im Rahmen des Bewertungsprozesses bezeichnet werden.	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

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnehmer: Dr. med, Johannes Ettl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Johannes Ettl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQig sieht in der Paloma 3-Studie keine relevanten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens bei Zweit- und Folgelinientherapie (endokrin resistente Patienten). Als Begründung wird angeführt, daß Fulvestrant ausschließlich bei Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung als zugelassene Vergleichstherapie gelten kann. Aufbauend auf dem Zulassungstext von Faslodex wird die Ansicht vertreten, daß relevante Studiendaten in der Paloma-3 nur vorlägen, wenn es sich um Patienten handeln würde, bei denen es **unter** Behandlung mit Antiöstrogen zu einer Progression der Erkrankung gekommen war. Diese Interpetration ist falsch: In sämtlichen nationalen und internationalen Leitlinien wird Fulvestrant in der second line sehr wohl als Therapie der Wahl gesehen, unabhängig davon, ob die unmittelbar vorangehende Therapielinie ein Antiöstrogen war oder nicht Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA sollte die vom pU angesprochenen Subgruppenanalysen bei Patientinnen, die **zusätzlich** zum Aromatasehemmer Tamoxifen in jedweder vorherigen Therapielinie bekommen haben als relevante Studiendaten zur Bewertung des Zusatznutzens bei der Fragestellung B1 zulassen. Zudem wäre ein Studiendesign, bei dem in	b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> 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 vo-

Stellungnehmer: Dr. med. Johannes Ettl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Erstlinie eine Antiöstrogentherapie anstatt eines Aromatasehemmers gefordert wird unethisch, aufgrund der mittlerweile nachgewiesenen höheren Effektivität des Aromatasehemmers in der firstline	rangegangener Antiöstrogentherapie 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.

Stellungnehmer: Dr. med. Johannes Ettl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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.

Stellungnehmer: Dr. med. Johannes Ettl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

5.16 Stellungnahme Patientin

Von: [redacted]
An: nutzenbewertung35a@g-ba.de
Betreff: Stellungnahme-Palbociclib-2016-12-01-D-264
Datum: Donnerstag, 23. März 2017 10:51:41

Sehr geehrte Damen und Herren,
Als Patientin von metastasiertem Brustkrebs ist es mir ein großes Anliegen, Ihnen meine diesbezügliche Stellungnahme zu übermitteln.
Im Juli 2013 wurde bei mir ein bösartiger Tumor in der rechten Brust diagnostiziert. Mit einer OP wurde dieser entfernt. Man stellte allerdings weiterhin fest, dass 9 von 10 Lymphen ebenfalls vom Krebs befallen waren, woraufhin man eine PET-CT-Untersuchung am 09.09.2013 durchführte. Das PET-CT zeigte leider viele malignomtypisch stoffwechselaktive Herdbefunde, also Metastasen im Rückenmark, in der 7. rechten Rippe und im Beckenknochen. Gottlob nicht an Organen. Im Oktober 2013 wurde ich aufgrund meiner Diagnose und bestimmter Individualkriterien in die Paloma-Studie von Pfizer aufgenommen. Ich reagierte bereits im 1. Einnahmemonat des Studienmedikaments zusammen mit Letrozol auf besagtes Medikament, indem die Leukozytenanzahl abnahm, dies sich dann aber wieder einpendelte. Da dies aber nie in einen bedrohlichen Bereich abfiel, konnte ich das Studienmedikament weiter einnehmen. Bereits das CT vom 08.04.2014, also nach ca. nur einem halben Jahr, ergab u.a.:
"Im Knochenfenster kein Anhalt für osteodestruktive Veränderungen. Kein Anhalt für Metastasen." Alle weiteren in den folgenden Jahren bis heute erfolgten Untersuchen (CT's, Knochenzintigramme) ergaben keinerlei Hinweise auf eventuelles Vermehren oder Aktivitäten der Metastasen.
Ich lebe also seit fast 4 Jahren mit Metastasen in meinen Knochen, ohne dass diese sich vermehrt hätten und ohne dass diese in andere Körperbereiche gelangt wären. Die Metastasen befinden sich also inaktiv in meinen Knochen, haben sich praktisch "eingekalkt".
Ich bin absolut überzeugt, dass dieses Ergebnis ausschließlich aufgrund des Studienmedikaments, das mittlerweile unter "Palbociclib" auf dem Markt ist, erzielt wurde. Ohne dieses Medikament würde ich nicht mehr leben. Ich habe keinerlei spürbaren Beeinträchtigungen oder Beschwerden durch das Medikament, die Anzahl der Leukozyten schwankt zwar, pendelt sich aber immer wieder im monatlichen Zyklus auf Normalwerte ein, mein Immunsystem ist nicht beeinträchtigt - ich habe in den letzten 4 Jahren keine Grippe oder sonstige Erkrankungen bekommen. Ich fühle mich absolut fit, lebe mit der Lebensqualität, dass ich mein Leben - trotz meiner Erkrankung - uneingeschränkt leben darf und kann. Dafür bin ich sehr dankbar.

Ich schreibe diese Email nicht, weil ich eventuell von Pfizer dazu aufgefordert oder gar dafür bezahlt wurde, sondern ich möchte eindringlich bitten - im Hinblick auf meine jetzigen und auch künftigen Leidensgenossinnen - , dass das Medikament Palbociclib die Verschreibungsgenehmigung erhält. Es hilft effektiv und lässt die Patientinnen länger leben, die Patientinnen können uneingeschränkt ihr Leben weiterleben. Ich spreche wirklich aus eigener Erfahrung.

Mit freundlichem Gruß
[redacted]

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

5.17 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Das Zytostatikum Palbociclib ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe von CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Entsprechend der aktuellen Leitlinien ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine endokrine Therapie indiziert [1-6]. Die Auswahl der endokrinen Wirkstoffe erfolgt dabei in Abhängigkeit von vorangegangenen adjuvanten endokrinen Therapien, der Zeit bis zur Progression unter der vorangegangen Therapie und dem Menopausenstatus der Patientin [7]. Unter der endokrinen Therapie kommt es früher oder später zur Resistenzentwicklung und damit zum Fortschreiten der Erkrankung. Die therapeutische Antwort auf eine Resistenzentwicklung ist eine Therapieumstellung [7]. Mit jeder Therapielinie nimmt in der Regel das Ansprechen weiter ab [6]. Es besteht daher ein hoher medizinischer Bedarf nach neuen und wirksamen Therapien gegen das Fortschreiten der Erkrankung. Palbociclib inhibiert die Enzyme CDK4 und 6. Diese Enzyme regulieren den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase und damit die Zellteilung. CDK4/6-Inhibitoren sind deshalb ein vielversprechender Ansatz für die Unterdrückung des Tumorwachstums. Die Zulassung beruht auf den Studien PALOMA-3, PALOMA-2 und PALOMA-1 [7]. In	

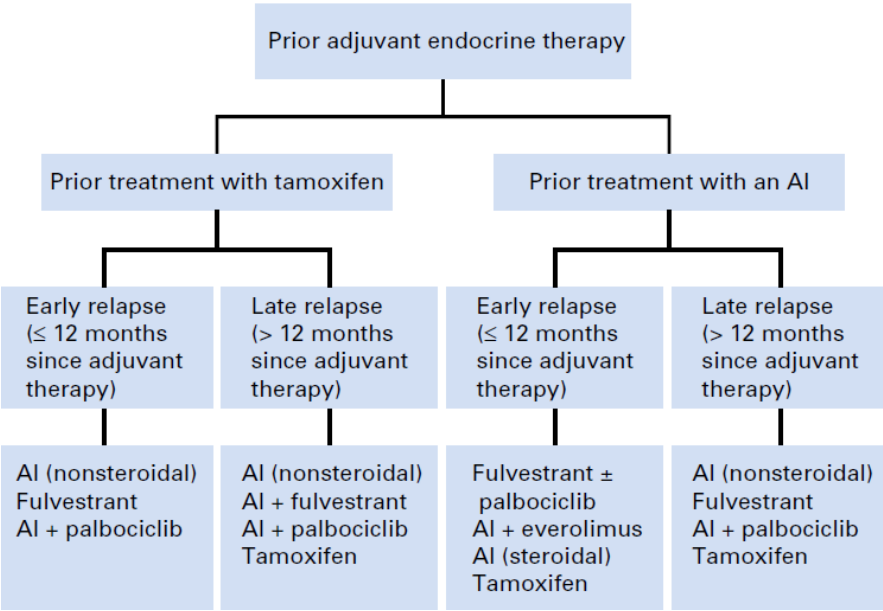
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Studie PALOMA-3 (Palbociclib+Fulvestrant versus Fulvestrant) zeigte sich eine mediane Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 5,4 Monate. In der Studie PALOMA-2 (Palbociclib+Letrozol versus Letrozol) wurde das PFS um 10,3 Monate verlängert. Entsprechend der Bewertung der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA ist diese Verlängerung des PFS von klarem klinischen Nutzen („*A prolongation of progression-free survival by 6-10 month's in the early metastatic settings of breast cancer is of clear clinical value*."). Von der amerikanischen Zulassungsbehörde wurde Palbociclib eine „*breakthrough therapy designation*" erteilt und auch in der Fachliteratur wird der Wirkstoff als therapeutischer Durchbruch angesehen: „*In this context, results with CDK4/6 inhibitors from randomized phase III trials […] could be seen as 'practice changing' on the basis of efficacy*." [8] Palbociclib ist bereits jetzt in nationalen Empfehlungen (AGO) [1, 9] und internationalen (ASCO) [5] Leitlinien als Therapieempfehlung integriert, was ebenfalls den hohen Stellenwert der neuen CDK4/6-Inhibitoren widerspiegelt. Für die Nutzenbewertung unterscheiden der G-BA und das IQWiG vier Therapiesituationen: • Erstlinientherapie für postmenopausale Frauen (A1) • Erstlinientherapie für prä- und perimenopausale Frauen (A2) • Zweit- und Folgetherapie für postmenopausale Frauen (B1) • Zweit- und Folgetherapie für prä- und perimenopausale Frauen (B2)	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für die Patientenpopulation A1 ein geringerer Nutzen als für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliege. Für die anderen drei Patientenpopulationen stellt das Institut fest, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei [10]. Für diese Patientenpopulationen wurde durch das IQWiG keine Bewertung der vorliegenden Evidenz vorgenommen, da nach Einschätzung des Institutes die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht richtig umgesetzt sei [10]. Im Folgenden wird zur Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen.	
1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Der G-BA unterteilt die Patientenpopulation in vier verschiedene Teilpopulationen (bzw. Anwendungsgebiete), die sich in der Therapielinie (Erstlinie oder Zweit- und Folgetherapie) sowie im Menopausenstatus der Patientinnen unterscheiden (Postmenopause vs. Peri- und Prämenopause). **Anwendungsgebiet A1** **Berücksichtigung der Vorbehandlung in der (neo) adjuvanten Therapiesituation** Novartis interpretiert die Festlegung des G-BA dahingehend, dass sich die Formulierung „initial“ auf die Erstlinientherapie der **fortgeschrittenen/metastasierten** Erkrankung bezieht. Aus Sicht von Novartis sollte	<u>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> 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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechend den Leitlinienempfehlungen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine (mögliche) Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten Therapiesituation berücksichtigt werden. Wie einleitend beschrieben, wird eine endokrine Monotherapie von den Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlen. Aromatasehemmer sind dabei Tamoxifen in Bezug auf die Wirksamkeit überlegen und die Wirkstoffe der ersten Wahl [1, 2, 5, 9]. Für Patientinnen, die nach vorheriger Behandlung mit nicht-steroidalen Aromatasehemmern ein Rezidiv erleiden und eine Rezidiv-freien Zeit von ≤ 12 Monaten vorliegt, ist eine endokrine Monotherapie allerdings nicht angezeigt [1, 2, 5, 9]. In der folgenden Abbildung werden die Therapieempfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) differenziert nach den unterschiedlichen Vortherapien abgebildet.	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 Ovariektomie 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung aus [5] Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse sind für diese Patientengruppe die Kombinationen Exemestan/Everolimus sowie Fulvestrant/Palbociclib gleichermaßen geeignete Therapieoptionen. Die Behandlung mit Exemestan (= steroidaler Aromatasehemmer) als Monotherapie ist nach Fachinformation auf Patientinnen beschränkt, die unter Antiöstrogen-Therapie einen Progress erlitten haben [11].	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-Analogon 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 Ovariektomie oder GnRH-Analogon 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, das prämenopausale Patientinnen, bei denen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Ovarektomie oder medikamentös durch GnRH-Analoga vorliegt, hierdurch der Zustand einer funktionellen Postmenopause herbeigeführt wird, womit die Unterteilung nach Menopausenstatus infrage gestellt wird.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten die unterschiedlichen Vorbehandlungen der Patientinnen berücksichtigt werden. Aus Sicht von Novartis sollte die Festlegung für das Anwendungsgebiet A1 dahingehend ergänzt werden, dass für Patientinnen, die mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind und die ein kurzes Rezidiv-freies Intervall aufweisen (≤ 12 Monate), die Kombinationstherapie aus Everolimus plus Exemestan eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. **Anwendungsgebiet A2** **Berücksichtigung der Vorbehandlung** Bei peri- und prämenopausalen Patientinnen stellt nach den Empfehlungen der Leitlinien die Ausschaltung der Ovarialfunktion in Kombination mit einer endokrinen Therapie die Therapie der Wahl dar [1-6]. Wie für die Patientenpopulation A1 sollte auch für A2 die (neo)adjuvante Vortherapie berücksichtigt werden. Für prämenopausale Patientinnen, die nicht mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind, kommen nach den ASCO-Leitlinien neben Tamoxifen sowohl Aromatasehemmer (vorzugsweise nicht-steroidal) als auch Aromatasehemmer+Fulvestrant oder Aromatasehemmer+Palbociclib in Betracht [5], jeweils in Kombination mit ovarieller Suppression. Für Pa-	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tientinnen, die in der (neo)adjuvanten Therapie mit Tamoxifen vorbehandelt worden sind, ist Tamoxifen keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie, zumindest nicht bei einem relativ kurzen Rezidiv-freien Intervall (≤ 12 Monate) [5, 9]. Für diese Patientengruppe besteht folgende Therapieempfehlung: „In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen.“ [2] **Überführung in eine künstliche Postmenopause** Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt. Dies kann medikamentös durch LnRH-Analoga erfolgen [1-6]. LnRH-Analoga wie z.B. Goserelin führen nach der zweiten und dritten Behandlungswoche zu einem Abfall des Estradiol(E2)-Spiegels. Dieser fällt auf Werte hinab, welche denen nach einer Ovarektomie oder Werten in der Postmenopause entsprechen [12, 13]. Folglich befinden sich die mit LnRH-Analoga behandelten prämenopausalen Frauen in einem Zustand, der der Postmenopause physiologisch gleichzusetzen ist. Diese Argumentation liegt auch Leitlinien zugrunde, wonach prämenopausale Frauen mit HR+/HER2 negativem Mammakarzinom nach Ausschaltung der Ovarialfunktion (Ablation oder Suppression durch z.B. LnRH-Analoga) ebenso zu behandeln sind wie postmenopausale Frauen [3, 5]. **Fazit:**	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für prä- und perimenopausale Patientinnen sollte bereits in der Erstlinie eine mögliche (neo)adjuvante Vortherapie berücksichtigt werden. Neben Tamoxifen sind NSAI in Kombination mit der Ausschaltung der Ovarialfunktion zweckmäßig, von den Leitlinien empfohlen und, da sich die Patientinnen durch die Gabe von LnRH in einer künstlich induzierten Postmenopause befinden, auch mit der Zulassung vereinbar. Entsprechendes gilt auch für das Anwendungsgebiet B2. **Anwendungsgebiet B1** Für die Population B1 berücksichtigt der G-BA die verschiedenen Vortherapien und beschränkt Fulvestrant, den Studienkomparator der PALOMA-3-Studie, gemäß Anwendungsgebiet auf Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung [14]. Das IQWiG interpretiert die zulassungskonforme Anwendung von Fulvestrant dahingehend, dass Antiöstrogene explizit die letzte vorangegangene Therapie sein mussten. Im Anwendungsgebiet von Fulvestrant wird jedoch nicht differenziert, zu welchem Zeitpunkt im Therapieverlauf die Antiöstrogen-Behandlung stattgefunden haben muss [14]. Dies schließt entsprechend nicht aus, dass in der Vergangenheit zusätzlich auch eine Behandlung mit Aromatasehemmern stattgefunden haben kann. Fulvestrant hat sich seit Jahren in der klinischen Anwendung bewährt	b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> <u>*Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:*</u> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und wird routinemäßig zur endokrinen Zweit- und Drittlinientherapie des metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms eingesetzt. Die Wirksamkeit von Fulvestrant nach Versagen von Aromataseinhibitoren in der ersten Therapielinie ist in mehreren klinischen Studien belegt [15, 16]. Auf Basis der vorliegenden Evidenz empfehlen auch Experten im Bereich Mammakarzinom (z. B. die AGO) den Einsatz von Fulvestrant in nach einem Aromataseinhibitor. Entsprechend wird dies auch in nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet [1, 3, 17]. Die Studie PALOMA-3 wurde in Übereinstimmung mit den EMA-Guidelines durchgeführt, in der gefordert wird, dass ein adäquater Komparator gewählt wird: “The choice of reference regimen should be justified and normally this regimen should be selected from best available, evidence-based therapeutic options.” [18] Durch die Zulassung von Palbociclib und die Akzeptanz der Studie PALOMA-3 interpretiert auch die EMA die Behandlung mit Fulvestrant entsprechend als eine der besten verfügbaren und evidenz-basierten Therapien für die betrachtete Patientenpopulation. **Fazit:** Fulvestrant stellt auch nach Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die vorliegende Evidenz sollte entsprechend in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	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 Antiöstrogentherapie 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 Fra-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ge, 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 Versorgungsituation 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 Nutzen-bewertung 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Anerkennung von „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und „Zeit bis zur ersten folgenden Chemotherapie“ als patientenrelevante Endpunkte für das vorliegende Anwendungsgebiet **Progressionsfreies Überleben (PFS)** Eine Progression der Erkrankung führt in der Regel zu einer Zunahme von Symptomen und in letzter Konsequenz zum Tod. Beides hat Auswirkungen auf die physische und die psychische Gesundheit der Patientinnen und damit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [19-21]. Die Bewertung der Relevanz von PFS muss dabei auf Einzelfallbasis und indikationsspezifisch erfolgen. Palbociclib ist der erste Wirkstoff, der zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wird. Dementsprechend gibt es keinen Präzedenzfall einer G-BA-Bewertung, auf den sich im aktuellen Verfahren bezogen werden kann. Im regulatorischen Kontext ist das progressionsfreie Überleben als solches ein patientenrelevanter Endpunkt: „Prolonged progression-free or disease-free survival (PFS/DFS), however, are in most cases as such considered relevant measures of patients benefit” [18]. Eine besondere Relevanz kommt PFS in Situationen zu, wenn die beobachteten Effekte sehr groß sind und nach Progression noch ein relativ langes Gesamtüberleben erwartet wird [18]. Frauen mit lokal fortge-	<u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *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 Da-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einer besonderen Therapiesituation, die sich so nicht mit anderen onkologischen Erkrankungen vergleichen lässt: Das mediane Überleben ist trotz der palliativen Therapiesituation noch vergleichsweise lang und beträgt nach Diagnosestellung noch 2 – 3 Jahre [6, 22]. Solange die Krankheit stabil ist, sind die Patientinnen in ihrer körperlichen Funktion nicht wesentlich eingeschränkt, doch die Angst vor einer Progression ist ein realer Faktor, so dass nach Diagnose vor allem das emotionale Befinden leidet [19, 20]. Damit kommt gerade der Erstlinientherapie eine besondere Bedeutung zu. Das Überleben, die Symptome und die Lebensqualität hängen dabei maßgeblich davon ab, dass die Progression mit der initialen Therapie so lange wie möglich hinausgezögert werden kann. Wenn die Erstlinientherapie versagt, ist die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Versagen der Folgetherapien sehr hoch [23]. Dies führt zum symptomatischen Fortschreiten der Erkrankung, was im Verlauf den Einsatz von Chemotherapie unumgänglich macht und letztlich zum Tod führt. Damit unterscheidet sich die Bewertung des progressionsfreien Überlebens für die Bewertung einer Erstlinientherapie wesentlich von der Bewertung einer späteren Therapielinie. PFS wurde durch das IQWiG im vorliegenden Fall nicht berücksichtigt, da die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt. Dabei ist eine objektive Erfassung die wesentliche Grundlage, um auf Basis der Ergebnis eine valide Bewertung vornehmen zu können [18, 24, 25]. Im klinischen Alltag erfolgt aufgrund eines Progresses eine Anpassung der	ten 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 vorge-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiestrategie [2]. Auch der G-BA berücksichtigt in den Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“, dass eine Progression weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht: „Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“ [26] Therapeutische Konsequenzen sind für den G-BA in vergangenen Bewertungsverfahren auch dann patienten- und bewertungsrelevant gewesen, wenn sie auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (z. B. eines Laborwerts) getroffen werden. So hatte der G-BA im Fall Eribulin nicht spürbare Neutropenien als patientenrelevant berücksichtigt, da sich hieraus unmittelbar therapierelevante Konsequenzen ergeben. Ziel dabei ist, einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes entgegenzuwirken [27]. Auch wenn ein Progress für den Patienten nicht direkt mit Symptomen verbunden ist, ist es auch in diesem Fall wichtig, frühzeitig die Therapie umzustellen um den Gesundheitszustand der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. **Patientenrelevanz der „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“** Eine Progression der Erkrankung ist mit einer Änderung der Thera-	legten 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. <u>Teilpopulationen</u> b1) <u>Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> b2) <u>Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
piestrategie verbunden [1, 2, 4, 5, 9, 26]. Die „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ ist für die Patientinnen im Anwendungsgebiet unmittelbar patientenrelevant, da der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie für die Patientinnen den Übergang in ein schwereres und weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium bedeutet. Mit jedem Versagen einer Therapie stehen nur noch limitierte Therapiealternativen zur Verfügung. Die Chemotherapie ist in der palliativen Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für die Patientinnen unter folgenden Voraussetzungen empfohlen: endokrine Therapien haben versagt, es besteht eine ausgeprägte Symptombelastung oder eine viszerale Krise. Diese Einschätzung wird in Übereinstimmung von den Leitlinien [1, 2, 4, 5, 9], der Zulassungsbehörde EMA [7] und dem G-BA geteilt. Der G-BA führt in seinen „Empfehlungen zur Aktualisierung von Anlage 3 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs)“ genauer aus, in welchen Situationen eine Chemotherapie geeignet ist: „Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.“ [26]	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den anderen Therapiesituationen, d. h. für die Zielpopulation von Palbociclib, überwiegen in Bezug auf die Lebensqualität die Nachteile, da die Chemotherapie mit einer erhöhten Belastung durch Nebenwirkungen einhergeht. Der G-BA bekräftigt seine Einschätzung durch seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf endokrine Therapiealternativen). Aus den gleichen Gründen, aus denen der G-BA die Chemotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt, ist die „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ ein direkt patientenrelevanter Endpunkt. **Fazit** • Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders in der Erstlinientherapie direkt patientenrelevant, da ein Progress sowohl mit einer Symptomzunahme einhergeht als auch unmittelbar patientenrelevante Konsequenzen (Therapieumstellung) folgen. • Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Notwendigkeit einer Chemotherapie bedeutet für die Patientin ein Übergang in ein schwereres Krankheitsstadium und ist damit direkt patientenrelevant.	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. <u>Teilpopulation a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (PALOMA-2)</u> Zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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. <u>Teilpopulationen</u> <u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>und</u> <u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u> <u>(PALOMA-3)</u> Zum Endpunkt *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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.[41] 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.

[41] European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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.
3. Validierung von PFS als patientenrelevanter Endpunkt Zur Validierung von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben möchte Novartis den G-BA auf die unabhängige Studie von Beauchemin et al. hinweisen [28]. Die Autoren untersuchten darin die Beziehung zwischen PFS oder der Zeit zur Progression (TTP) und OS beim metastasierten Brustkrebs mit einem studienbasierten Ansatz. Hierzu wurde eine systematische Lite-	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
raturrecherche nach der PICO-Methode durchgeführt: Die "Population" bestand aus Frauen mit metastasiertem Brustkrebs; "Interventionen" und "Komparatoren" waren Standardtherapien oder Best-Supportive-Care; "Outcomes" von Interesse waren das mediane PFS/TTP und OS. Zunächst wurde eine Korrelationsanalyse zwischen medianen PFS/TTP und OS durchgeführt. Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen dem Behandlungseffekt auf PFS/TTP und dem Gesamtüberleben analysiert. Die Behandlungswirkung auf PFS/TTP und OS wurde durch die absolute Differenz der Medianwerte quantifiziert. Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um die Auswirkungen eines neuen Krebsmedikaments auf das OS auf der Grundlage seiner Auswirkungen auf PFS/TTP vorherzusagen. Es wurden insgesamt 5.041 Studien identifiziert, wovon 144 die Einschlusskriterien erfüllten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem medianen PFS/TTP und dem medianen OS ($r = 0{,}428$; $P<0{,}01$). Der Korrelationskoeffizient für den Behandlungseffekt auf PFS/TTP und OS wurde auf 0,427 ($P<0{,}01$) geschätzt. Die erhaltene lineare Regressionsgleichung betrug $\Delta OS = -0{,}088$ (95% Konfidenzintervall [KI] -1,347-1.172) + 1,753 (95% CI 1,307-2,198) × ΔPFS ($R^2 = 0{,}86$). Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Ergebnisse dieser Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen PFS/TTP und OS zeigen, was die Berücksichtigung von PFS/TTP bei Verfahren zur Zulassung und Erstattung neuer Krebsmedikamente rechtfertigt [28].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine	Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Palbociclib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. April 2017
von 10.08 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser
Frau Merens

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Eisai GmbH:**

Herr Dr. Höller
Herr Wager

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Grävinghoff
Herr Wagner

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Evers

Angemeldeter Teilnehmer der **Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth
Herr Dr. Guderian

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Krüger
Frau Kühnast
Herr Leverkus
Herr Dr. Niedtner

Angemeldete Teilnehmerinnen der **Firma Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Hell
Frau Wecht

Angemeldeter Teilnehmer der **Technischen Universität München:**

Herr Dr. Ettl

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Frau Dr. Brucker

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. – Herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Ibrance – ich weiß gar nicht, wie der Handelsname ausgesprochen wird; vielleicht können Sie uns das gleich einmal sagen – zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Februar, die in der Gruppe 1, nämlich bei den postmenopausalen Frauen, als Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen sieht, und in den anderen Gruppen den Hinweis auf einen nicht belegten Zusatznutzen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die sich heute durch eine ganz, ganz extreme Spannbreite auszeichnen. Ausgangspunkt ist, wie gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG. Dann haben wir eine aus meiner Sicht sehr zurückhaltende Stellungnahme der AkdÄ, die auch davon ausgeht, dass es hier in allen Gruppen keinen Zusatznutzen gibt. Dann haben wir eine recht zurückhaltende Stellungnahme der DGHO. Dann haben wir Stellungnahmen von zwei Gesellschaften, die für einen erheblichen Zusatznutzen plädieren. Also wir haben heute wirklich den kompletten Fundus, den die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung abzubilden im Stande ist, im Angebot. Vor diesem Hintergrund gehe ich davon aus, dass wir hier auch ein bisschen länger brauchen, um die Diskussion am Ende zu finalisieren.

Stellungnahmen haben abgegeben: Pfizer als pharmazeutischer Unternehmer, dann die AkdÄ, dann die DGHO, dann die DGGG, dann die DGS, dann Herr Dr. Ettl, Oberarzt des Frauenklinikums rechts der Isar, München, dann AstraZeneca, Eisai, Lilly, Medac, MSD SHARP& DOHME, Novartis, Roche, der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller und Doris C. Schmitt, Vorstand der Stiftung PATH. – Jawohl, das waren die Stellungnehmer.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer müssten hier sein Herr Leverkus –den haben wir gesehen –, dann Herr Dr. Niedtner – ja –, dann Frau Kühnast – ja – und Herr Dr. Krüger – jawohl –, dann für die AkdÄ Herr Prof. Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn – beide da –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Prof. Dr. Wörmann und Frau Prof. Dr. Lüftner – auch beide da. Dann müsste hier sein für AstraZeneca Herr Heisser – ja – und Frau Merens – ja –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V., Frau Dr. Brucker – ja –, dann für Eisai wieder Herr Wager und Herr Dr. Höller – die waren eben schon da, jawohl, sitzen auch noch auf den gleichen Plätzen –, dann für Lilly, Herr Grävinghoff und Herr Wagner – ja –, dann für Medac, Herr Dr. Erdmann – sitzt immer noch auf dem alten Platz, jawohl – und Frau Evers – auch, jawohl –, dann für Glaxo Frau Barth

(Zuruf: Novartis!)

– Novartis? Sie steht bei mir unter Glaxo. – Gut. Dann müssen Sie mich korrigieren, falls jetzt jemand zu Glaxo gehört, den ich unter Novartis aufrufe. – Herr Dr. Guderian, Sie sind aber auch für Novartis? Jetzt müssen wir ganz vorsichtig sein. Es könnte ja Karrieren zerstören, was wir jetzt hier sagen. Dann müsste mutmaßlich für die Firma Roche Pharma AG Frau Dr. Hell hier sein – ist auch richtig – und Frau Wecht – auch noch bei Roche? – gut, dann Herr Dr. Ettl von der TU München – ja, ist da –, Herr Rasch und Herr Werner vom VfA – auch da. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Alle aufgerufen, alle anwesend.

Dann der übliche geschäftsleitende Hinweis für die, die noch nie hier waren: Wir führen Wortprotokoll; deshalb vor Abgabe einer Erklärung jeweils das Mikrofon benutzen, Namen, entsendende Institution und Unternehmen nennen.

Ich hatte eben schon gesagt: Wir haben heute ein sehr, sehr breites Spektrum an Einschätzungen zu dem hier in Rede stehenden, zur Bewertung anstehenden Wirkstoff. Das ist auch nicht weiter verwunderlich, weil wir es mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun haben. Dass da doch eine ganze Reihe von Fragestellungen zur Diskussion stehen, ist ganz wichtig.

Aus meiner Sicht sollte heute zum einen die Problematik der Daten zum Gesamtüberleben angesprochen werden – bei den vorliegenden Ergebnissen bei Überleben handelt es sich ja bekanntermaßen um vorläufige Auswertungen noch unreifer Daten – immer erwartet: das nachträgliche Einreichen finaler Daten zum Gesamtüberleben; da wäre es für eine mögliche Befristung spannend, wann diese Daten vorgelegt werden. – Dann zur Frage Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“: Hier wäre für mich eine spannende Frage, welchen Stellenwert dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen hat, die ja doch, ich sage einmal, ähnlich denen einer Chemotherapie sind; insofern habe ich mir die eine oder andere Frage bei diesem Endpunkt gestellt. Dann, ganz wichtig, die Berücksichtigung der Studie PALOMA-3. Diese Studie ist bekanntermaßen in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Fulvestrant nicht berücksichtigt worden. Deshalb stellt sich die Frage, wie der Stellenwert von Fulvestrant in der Therapiesequenz laut vorliegendem Anwendungsgebiet aus Sicht der Versorgungspraxis und der Leitlinien zu beurteilen ist; denn darauf aufbauend wird man sich Gedanken darüber machen müssen, ob man sich das anschaut oder nicht. Dann ist der letzte Punkt, der für mich von Interesse ist, die Bewertung des Sicherheitsprofils, und hier eben die Frage, welchen Stellenwert die Nebenwirkungen bezüglich Myelosuppression, Infektionen, Haarausfall, Fatigue und Übelkeit haben. Da sind wir wieder bei den chemoähnlichen Nebenwirkungen; denn das sind so die bekannten Dinge, die man üblicherweise auch in anderen Therapieoptionen diskutiert. Das sind aber nur so zwei, drei Punkte, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Daneben wird es sicher eine Reihe von weiteren Dingen geben.

Zunächst möchte ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um zur Dossierbewertung des IQWiG und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Herr Leverkus, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, zunächst möchte ich meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sehen Sie Herrn Dr. Hagen Krüger. Herr Dr. Hagen Krüger ist Leiter der Medizinonkologie bei Pfizer. Links von ihm sitzt Herr Dr. Niedtner. Er ist in der Abteilung Medizin zuständig für Palbociclib. Zu meiner Rechten sitzt Frau Sarah Kühnast. Sarah Kühnast ist zuständig

bei mir in der Abteilung für das Palbociclib-Dossier. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich bin bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Die einleitenden Worte möchte ich mir gerne mit Herrn Dr. Krüger aufteilen. Ich würde zunächst einmal einen generellen Überblick über die folgenden Kernpunkte geben: Innovation Palbociclib, Berücksichtigung der Ergebnisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung und die präsentierte Surrogatvalidierung, Berücksichtigung der chemotherapiefreien Zeit als patientenrelevanten Endpunkt und Berücksichtigung der klinischen Studie PALOMA-3 im Rahmen der Nutzenbewertung.

Zu Punkt 1.: Anfang November letzten Jahres hat Pfizer von der Europäischen Kommission die Zulassung für Palbociclib bei Frauen mit metastisiertem Hormonrezeptor- und HER2-negativen Brustkrebs erhalten. Palbociclib kann in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant gegeben werden.

Am 22. November hat Pfizer das Dossier von Palbociclib beim G-BA eingereicht. Palbociclib ist ein hochinnovatives, wirksames und gut verträgliches Arzneimittel. Es gelang bei endokrinsensitiven Patientinnen, eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung auf über zwei Jahre und somit über zehn Monate länger als beim bisherigen Standard Letrozol zu erreichen. Eine solche Innovation hat es in dieser Indikation seit vielen, vielen Jahren nicht mehr gegeben.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde, der FDA, wurde Palbociclib dann auch als therapeutischer Durchbruch eingestuft. Die therapeutische Anwendung bei über 50.000 Patienten weltweit nach Erstzulassung in den USA im Februar 2015 bestätigt das äußerst vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Palbociclib.

Zu Punkt 2.: Es zeigen sich erhebliche Vorteile in der Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung, also PFS, in beiden Anwendungsgebieten. Die beobachteten Hazard Ratios betragen 0,58 bzw. 0,42. Das würde nach der IQWiG-Matrix jeweils die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens erlauben.

Die Daten zum Gesamtüberleben aus den Studien Palbociclib sind zurzeit noch nicht reif. Da das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung ein kontrovers diskutierter Endpunkt ist, haben wir eine Surrogatvalidierung nach der vom IQWiG präferierten Methodik durchgeführt. Wir haben dafür die Vorgehensweise zur Berechnung des Schwellenwertes bei der Dabrafenib-Nutzenbewertung nachvollzogen und angewandt; dennoch wurden unsere Analysen aus methodischen Gründen abgelehnt.

In der Stellungnahme haben wir weitere Analysen vorgelegt, welche unsere bisherigen Ergebnisse weiter bekräftigen. Auf Basis der eindrucksvollen Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung können wir zeigen, dass bei der Palbociclib-Studie ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zu erwarten ist. Wir bitten daher den G-BA, hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu geben.

Zu Punkt 3.: Weiter haben wir auch die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – das heißt, die chemotherapiefreie Zeit – betrachtet. Hier zeigt sich für beide Anwendungsgebiete ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination mit Palbociclib, welcher die Ableitung eines Zusatznutzens erlaubt.

Die hochwertige randomisierte Studie PALOMA-3 bei endokrin resistenten Brustkrebspatienten blieb in der Bewertung bislang vollständig unberücksichtigt. Damit flossen die aus der Studie abzuleitenden Vorteile nicht in die Gesamtbewertung von Palbociclib und Fulvestrant

ein. In der PALOMA-3 konnten in der Kombination mit Fulvestrant neben der Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit signifikante Vorteile in der patientenberichteten Schmerzsymptomatik sowie der emotionalen Funktion gezeigt werden.

Die Ablehnung der Studie PALOMA-3 wurde damit begründet, dass der Einsatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant nicht gemäß des zulässigen Anwendungsgebiets erfolgte, wonach ein Rezidiv oder ein Progress nach einer antiöstrogenen Behandlung erforderlich ist. Pfizer ist der Ansicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlauts des G-BA – Festsetzung vom 5. Februar 2016 – adäquat im Dossier umgesetzt worden ist.

Darüber hinaus haben wir uns für die Stellungnahme mit Blick auf den Einsatz von Fulvestrant die Versorgungssituation in Deutschland in zwei deutschen Registern angesehen. Dabei zeigte sich, dass von den Patientinnen, die Fulvestrant erhielten, nur ein geringer Anteil jemals zuvor mit Antiöstrogen behandelt wurde. Der Anteil mit unmittelbar zuvor erfolgter Antiöstrogenbehandlung ist nochmals deutlich geringer. Eine enge Auslegung des Labels stellt also einen massiven Widerspruch zur aktuellen klinischen Versorgungsrealität in Deutschland dar.

Ein weiterer Punkt ist der Einschluss von vor Therapiebeginn prämenopausalen Patientinnen in unserer Studie PALOMA-3. Aus den Fachkreisen wurden wir hierfür gelobt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nach Menopausenstatus differenziert. Wir sind der Meinung, dass diese Unterteilung nicht notwendig ist. Im Dossier haben wir dennoch ausführlich Daten für diese beiden Patientenpopulationen getrennt dargestellt. Diese Daten bestätigen, dass es keine Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen gibt, weshalb wir den Zusatznutzen für die gesamte Population abgeleitet haben. – Mein Kollege Dr. Hagen Krüger wird darauf gleich noch im Detail eingehen.

Aufgrund der genannten Vorteile liegt aus Sicht von Pfizer in beiden Anwendungsgebieten ein Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zur zVT vor.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich darf nun an Herrn Dr. Krüger übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Leverkus. – Herr Dr. Krüger, bitte.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, wie mein Kollege Friedhelm Leverkus bereits ausführte, handelt es sich bei Palbociclib um eine Innovation mit hohem patientenrelevanten Zusatznutzen. Palbociclib ist der erste wirksame und verträgliche Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den oral verfügbaren selektiven CDK4/6-Hemmern.

Palbociclib optimiert die endokrinbasierte Antihormontherapie in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Die Optimierung der Erstlinientherapie endokrin nicht vorbehandelter Patientinnen ist von besonderer Relevanz, da circa 25 Prozent der Frauen keine Zweitlinientherapie erreichen.

Drei Aspekte möchte ich für die Bewertung und die Saldierung des Zusatznutzens hier besonders hervorheben: Erstens die unterschiedlichen Sichtweisen hinsichtlich einer Festlegung einer separativen zVT für prä- und perimenopausale Patientinnen, zweitens die Verträglichkeit von Palbociclib im Kontext der Lebensqualität und abschließend die Patientenrelevanz der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie.

Zum ersten Punkt: Eine wichtige Strategie bei der Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit metastasiertem hormonabhängigen Brustkrebs ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion, um so dem hormonabhängigen Wachstum des Brustkrebses entgegenzuwirken. Gängige Methoden dabei sind die chirurgische Entfernung der Eierstöcke oder eine medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion. Bei der medikamentösen Ausschaltung der Ovarialfunktion kommt es durch die dauerhafte Gabe eines GnRH-Analogons zum Herunterregeln der entsprechenden Rezeptoren und der vollständigen Hemmung der Bildung weiblicher Hormone. Frauen unter GnRH-Analoga sind funktionell postmenopausal und haben zum Beispiel die gleichen Beschwerden der Wechseljahre wie in der natürlichen Menopause. Aus Sicht von Pfizer ist in der vorliegenden Bewertung die separate Betrachtung von prä-, peri- bzw. postmenopausalen Patientinnen unter Palbociclib-Therapie mit verpflichtender GnRH-Analoga-Gabe nicht notwendig.

Bei prämenopausalen Patientinnen ist laut Palbociclib-Fachinformation die Gabe eines GnRH-Analogons verpflichtend. Damit werden die Östrogenspiegel auf das Level einer postmenopausalen Frau gesenkt und die Patientinnen funktionell vergleichbar mit postmenopausalen Frauen. Damit stehen für zuvor prämenopausale Frauen unter GnRH-Analogon-Gabe auch die für postmenopausale Frauen geeigneten Therapieoptionen zur Verfügung.

In der Stellungnahme haben wir zusätzliche Laboruntersuchungen zu Östrogenspiegeln von Patientinnen aus der vom IQWiG bisher nicht bewerteten PALOMA-3-Studie eingereicht, die diese Sichtweise unterstützen. Mit Fulvestrant liegt in der PALOMA-3-Studie in ihrer Gesamtheit sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen eine leitlinienkonforme zVT vor. Die aktuellen Empfehlungen der Kommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie 2017 sehen sowohl eine Aromatasehemmer- als auch Fulvestrant-basierte Therapie für beide Patientengruppen vor. Diese Empfehlung ist nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass eine effektive Hemmung des Östrogensignalwegs sowohl mit Aromatasehemmern als auch mit Fulvestrant gegebenenfalls mit GnRH-Analogon erreicht wird. Dies ist die Grundlage für die Antitumoraktivität aller endokrinen Therapien.

Von den herausragenden Ergebnissen der PALOMA-3-Studie profitieren daher alle endokrin vorbehandelten Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus, wie es auch 2015 und 2016 umfangreich publiziert wurde.

Zum zweiten Punkt, dem Sicherheitsprofil: Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Palbociclib muss zur Beurteilung der Patientenrelevanz mit den erhobenen Daten zur Lebensqualität der vorliegenden Phase-III-Studien gesehen werden. Das Sicherheitsprofil von Palbociclib ist konstant und zeichnet sich hauptsächlich durch asymptomatische reversible, für die Patientin nicht spürbare Neutropenien aus. Diese Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen dauert im Median sieben Tage und kann bei den meisten Patientinnen durch Therapiepausen von einer Woche bzw. gegebenenfalls durch Dosisreduktion im täglichen Leben gut gemanagt werden.

Im Gegensatz zur zytotoxischen Chemotherapie tritt unter Palbociclib eine Seneszenz ein, das heißt, die Granulozyten behalten eine funktionelle Restfunktion. Andere Nebenwirkungen sind im Zusammenhang mit dieser schwerwiegenden, im Allgemeinen nicht heilbaren Grunderkrankung in dem klinischen Alltag des onkologisch tätigen Arztes ebenfalls gut bekannt. Unter Palbociclib wurden diese asymptomatischen Neutropenien häufiger und auch

zum Teil ausgeprägter beobachtet. Die gefährlichen febrilen Neutropenien treten jedoch im einen Bereich von circa 2 Prozent auf, und das unterscheidet diese Therapie ebenfalls von Chemotherapien.

Aus einer statistischen Signifikanz von Laborparametern lässt sich jedoch nicht per se ein Schaden oder eine Patientenrelevanz ableiten. Die von den Patientinnen unter Palbociclib-Kombinationstherapie direkt benannten Parameter zur Lebensqualität waren vergleichbar oder teilweise sogar besser als die unter der endokrinen Vergleichstherapie. Palbociclib ist unter Berücksichtigung dieser schwerwiegenden Grunderkrankung für die Patientin insgesamt ein gut verträgliches Medikament, das durch Therapiepausen und Dosisreduktion für Arzt und Patient gut handhabbar ist. Auch dass die Kombinationstherapie mit Palbociclib doppelt so lange gegeben werden konnte wie eine endokrine Monotherapie, und die nicht signifikant erhöhte Häufigkeit der Therapieabbrüche aller pivotalen Studien sprechen für die gute Verträglichkeit von Palbociclib.

Zum letzten Punkt, der Patientenrelevanz der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie: Durch die Therapie mit Palbociclib wird die Zeit bis zur ersten Chemotherapie um circa sechs Monate verzögert. Vor allem eine intravenöse Chemotherapie ist gegenüber einer endokrinen Therapie mit höheren Nebenwirkungen verbunden. Beispiele sind die teilweise irreversiblen Nebenwirkungen wie Neurotoxizität, Kardiotoxizität oder ein Hand-Fuß-Syndrom. Eine mehrmalige intravenöse Gabe verschiedener Chemotherapeutika stellt eine zusätzliche Belastung durch zusätzliche Nebenwirkungen für die Patientin dar. Internationale Therapieleitlinien bevorzugen eine endokrin basierte Therapie, bevor eine Chemotherapie zum Einsatz kommen sollte. Das Hinauszögern der Chemotherapie, also das Verlängern einer chemotherapiefreien Zeit bei guter Lebensqualität, ist daher aus unserer Sicht von hohem Patientennutzen.

Die vorgelegten Analysen belegen, dass die Kombinationstherapie mit Palbociclib das Therapieziel des verlängerten Erhalts der Lebensqualität ermöglicht.

Zusammengefasst kommen wir zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz unter Einbeziehung der bisher nicht bewerteten hochwertigen PALOMA-3-Studie in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebses einen Zusatznutzen rechtfertigt und den Therapiestandard bei der häufigsten Krebsart der Frau auch in Deutschland verändern wird.– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank auch an Sie, Herr Dr. Krüger. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne zunächst einmal auf die Diskussion mit der PALOMA-3-Studie eingehen, allerdings relativ kurz; denn die Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wiederholt im Wortlaut ja auch den Text der Fachinformation zu Fulvestrant, also unter welchen Bedingungen Fulvestrant eingesetzt werden kann. Sie haben sich dementsprechend beraten lassen und diese Informationen bekommen.

Es ist jetzt in den Stellungnahmen nicht nur von Ihnen hinterfragt worden, ob man die Formulierung in der Zulassung oder in der Fachinformation zu Fulvestrant nicht auch so oder so interpretieren könnte, also die bei Ihnen untersuchten Patientinnen mit einer Aromatasehemmer-Vorbehandlung nicht doch auch als zugelassen ansehen könnte. Wir haben in diesem Zusammenhang eine Anfrage an das BfArM gestellt. Die Antwort ist eindeutig: Ful-

vestrant ist für die Patientinnen, die Sie in dieser Studie untersucht haben, nicht zugelassen. Wir haben das auch an den G-BA weitergeleitet. Also da ist die Sache eindeutig.

Vielleicht noch einen Kommentar dazu: Diese Studie haben Sie im Jahr 2013 begonnen. Sie sind als Firma immer wieder in der Öffentlichkeit mit Aussagen in Erscheinung getreten, dass es eine Beratung geben sollte zu Studien, und man diese Beratung auch so ausrichten wolle, dass man diese Studien zur Nutzenbewertung verwenden kann. Sie hätten hier natürlich die Möglichkeit gehabt, sich rechtzeitig in diesem Verfahren beraten zu lassen zu dieser PALOMA-3-Studie. Das haben Sie nicht gemacht, sondern erst im Jahr 2015 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielleicht sollten Sie das als Anlass nehmen, sich rechtzeitig beraten zu lassen für solche Studien. Aber die Sache ist von der Zulassung her hier ganz eindeutig.

Ich habe eine Frage zu der Angabe des Gesamtüberlebens, das Herr Hecken in seiner Einleitung auch erwähnt hatte, also eine Interimsanalyse. Die haben Sie in Ihrer Stellungnahme nur am Rande erwähnt. Es ist so, dass Sie in der PALOMA-2-Studie, die ja die größere Studie für das Anwendungsgebiet A und auch aus verschiedenen Gründen die aus unserer Bewertung heraus wesentlich stärker tragende Studie ist, eine geplante Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt haben. So ist das im Statistischen Analyseplan beschrieben und so ist es auch im Studienprotokoll beschrieben.

Die Daten dazu haben Sie nichtsdestotrotz nicht offengelegt. Das, was man aus dem Studienbericht dann lesen kann – aber nicht aus Ihrem Modul 4 –, sind die tatsächlich aufgetretenen Todesfälle. Sie beschreiben in Ihrer Stellungnahme jetzt, dass es in dem Statistischen Analyseplan eine Aussage gebe, dass Sie als Sponsor gegenüber dieser Analyse verblindet seien, dass das so vorgesehen war. Wir haben uns das angeguckt; wir haben das nicht gefunden. Deswegen würde ich Sie bitten, zu zitieren und vielleicht auch noch anzugeben, an welcher Stelle im Statistischen Analyseplan die Aussage steht, dass Sie erstens als Sponsor gegenüber dieser Analyse verblindet waren und zweitens auch verblindet geblieben sind bis heute und drittens – nur als Kommentar –: Sie haben mehrere Analysen durchgeführt, wo Sie das Gesamtüberleben bzw. das Versterben als Zensierungsgrund heranziehen mussten, zum Beispiel für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie. Bei diesen Analysen – bei den Kaplan-Meier-Analysen – sieht man die Zensierungspunkte; diese Zensierungspunkte sind selbstverständlich zum großen Teil das Versterben. Das heißt, Sie hätten die Analysen gar nicht durchführen können, wenn Sie nicht in der Lage gewesen wären, auf diese Informationen zurückzugreifen. Deswegen also dazu die Frage: Bitte zitieren Sie – weil Sie eine Behauptung haben in der Stellungnahme, die Sie nicht mit einem Zitat unterlegt haben – den SAP, wo steht, dass Sie verblindet geblieben sind – wir lesen das ganz umgekehrt –, und bitte geben Sie an, wie Sie in der Lage waren, Analysen, bei denen das Gesamtüberleben als Zensierungsgrund notwendig war, überhaupt durchzuführen, wenn Sie das Gesamtüberleben nicht als Information hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaiser. – Herr Leverkus, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich würde gerne auf die PALOMA-2-Studie eingehen. Es gibt eine ICH-Guideline, die Aussagen bei Interimsanalysen macht, die primäre Endpunkte betreffen. In dieser Guideline steht, dass man die Ergebnisse einer Interimsanalyse nicht mitteilen soll, sondern dass alle Beteiligten verblindet sein sollen. Das ist die ICH-Guideline.

In der Onkologie wurde das lange Jahre nicht so gehandhabt. Pfizer hat eine statistische Policy erlassen, die zum ersten Mal bei der PALOMA-2 gegriffen hat, nicht bei der PALOMA-3, dass alle Endpunkte, die im regulatorischen Sinne eine Rolle spielen als Key Secondary Endpoints für die Interimsanalysen, nicht öffentlich bekannt gemacht werden, wie auch Pfizer den Key Primary Endpoint, den man da untersucht, Overall Survival, nicht öffentlich macht. Das Einzige, was wir im Prinzip – – Da wissen wir im Prinzip auch nicht, was da jetzt herauskommt, wie der p-Wert ist und wie alles im Prinzip ist.

Das, was im Prinzip klar ist, ist, dass diese Ergebnisse nicht signifikant sind. Sie sind zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nicht signifikant. Das heißt, wir können daraus auch keinen Zusatznutzen ableiten; das ist relativ klar. Es geht jetzt nicht darum, dass wir intransparent sind oder irgendetwas verheimlichen wollen, sondern man versucht im Prinzip mit dieser Policy, dem Bias, der bei Interimsanalysen, auch bei Overall Survival, auftreten kann, dadurch Herr zu werden, indem man sich an die ICH E9 angliedert und das gleiche Verfahren macht. Das ist der Hintergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, ich weise noch einmal auf das hin, was ich nachgefragt habe: Ich habe nach einem Zitat aus dem Statistischen Analyseplan gefragt, weil Sie in Ihrer Stellungnahme behauptet haben, dass zur PALOMA-2-Studie im Statistischen Analyseplan beschrieben war, dass Sie als Sponsor gegenüber diesen Ergebnissen verblindet geblieben sind. Ergänzend war meine Frage: Wo steht, dass Sie das auch bis heute geblieben sind? Und ergänzend war meine dritte Frage dazu: Wenn Sie diese Informationen zu den Todeszeitpunkten nicht haben, wie waren Sie dann in der Lage, die Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung durchzuführen, wo die Todesfälle als Zensierung und ja auch sichtbar als Zensierungen in Endpunkten wie „Zeit bis zur Chemotherapie“ dargestellt sind? Sie hätten diese Analysen gar nicht durchführen können, wenn Sie diese Informationen nicht hätten. Sie sind nicht in der Lage, solche Auswertungen zu machen, ohne diese Information.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir machen keine Auswertung zu dem koprimären Endpunkt Overall Survival. Und über den koprimären Endpunkt Overall Survival sind uns auch keine Erkenntnisse gegeben. Punkt eins.

Punkt zwei: Da ist die Firma zum jetzigen Zeitpunkt blind; das kann ich Ihnen versichern. Drittens ist es halt so – –

Frau Kühnast (Pfizer): Wenn ich hierzu ergänzen dürfte: Wir haben auch beim primären Endpunkt PFS, für den wir die Ergebnisse natürlich dargestellt haben, was ja auch die finale Analyse des Datenschnitts war. Für das PFS wird auch Progress oder Tod berücksichtigt. Natürlich ist diese Information drin, auch im PFS, aber das heißt nicht, dass wir Analysen zum Gesamtüberleben, das heißt analysenbasierend auf dem COX-Regressionsmodell ein Hazard Ratio-Konfidenzintervall haben; das haben wir nicht. Wir haben die Anzahl Tode und natürlich steht die Information in den Daten, aber wir haben diese Analysen nicht und nicht diese Ergebnisse dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Kaiser; dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Gerne noch einmal. Weiterhin haben Sie die Frage nicht beantwortet, wie Sie Ihre Behauptung aus der Stellungnahme stützen, es gäbe eine solche Aussage im Sta-

tistischen Analyseplan. Bitte lesen Sie es doch einfach einmal vor, worauf Sie Ihre Aussage gestützt haben. Das wäre der erste Punkt.

Der andere Punkt ist: Sie haben mehrere Analysen für das Nutzenbewertungsdossier durchgeführt. Sie haben zum Beispiel Überlebenszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Sie haben Überlebenszeitanalysen für Chemotherapie durchgeführt, Subgruppenanalysen mit Überlebenszeitanalysen. Sie wären genauso in der Lage gewesen, weil diese Informationen in der Datenbank sind, eine entsprechende Überlebenszeitanalyse für das Gesamtüberleben durchzuführen. All diese Informationen zum Gesamtüberleben – das haben Sie jetzt gerade auch bestätigt – müssen Ihnen auch zur Verfügung stehen, stehen Ihnen auch zur Verfügung, sonst hätten Sie die anderen Analysen nicht durchführen können, weil Sie sonst nämlich die Zensierung nicht machen könnten. Und man kann das sogar zum Teil aus Ihren Analysen indirekt ablesen, nämlich dass regelhaft, wie es auch zu erwarten ist, kontinuierlich in beiden Gruppen immer wieder Todesfälle auftreten. Das sieht man an den Zensierungen in den Endpunkten, die auch über den Progress hinaus beobachtet worden sind. Also Sie haben die Daten, Sie haben das Zitat noch nicht benannt, das Ihre Behauptung stützen soll, und es ist weiterhin unklar, warum Sie die Analysen nicht durchgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, bitte.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich denke, wir haben jetzt mehrmals dargelegt, warum wir diese Analysen nicht kennen, warum wir sie nicht veröffentlichen. Es geht um die ICH-E9-Guideline. Dadurch, wenn man Ergebnisse von der Interimsanalyse veröffentlicht, ist die Gefahr des Bias. Und das möchte man verhindern. Das ist der Grund, warum die Ergebnisse nicht vorgelegt werden. Rein technisch könnten die Ergebnisse vorgelegt werden – das ist im Prinzip richtig –, aber man möchte kein Bias und legt diese Ergebnisse halt nicht vor.

Punkt 3, noch einmal die Relevanz für die Nutzenbewertung: Es ist klar, dass diese Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht signifikant sind und wir da keinen Zusatznutzen abliefern können. Das ist die zweite beantwortete Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja bitte, Frau Kühnast.

Frau Kühnast (Pfizer): Im SAP – da gebe ich Ihnen recht – ist es nicht deutlich formuliert, sodass ich Ihnen kein entsprechendes Zitat vorbringen kann. Was im SAP jedoch steht, ist, wie entsprechend OS getestet wird, das heißt, dass es hierarchisch getestet wird. Und was dem SAP auch zu entnehmen ist, ist, dass ein externes Data Monitoring Committee eingesetzt wurde bei dieser Studie. Hier haben wir genau den Fall, dass diese Daten nur dem externen Data Monitoring Committee zur Verfügung gestellt werden und diese daraufhin entscheiden, ob die Studie weiterzuführen ist oder nicht.

Es gibt eine Pfizer-interne Richtlinie. Danach wissen wir auch, dass die PALOMA-2 diese erste Studie ist. Wir können an dieser Stelle auch nur noch einmal betonen: Wir sind verblindet gegenüber diesen Ergebnissen, bleiben es auch noch bis zur finalen Analyse. – Das ist das, was wir Ihnen hier sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine letzte Frage oder Nachfrage von Herrn Kaiser und dann würde ich Frau Müller das Wort geben.

Herr Dr. Kaiser: Es geht auch ganz schnell. – Das eine ist, dass in dem Statistischen Analyseplan steht, dass dieses Monitoring Committee die Informationen zur zuletzt gültigen Entscheidung an den Sponsor weiterleitet. Das haben Sie jetzt nicht erwähnt. Also, diese Analyse ist geplant. Sie haben auch geschrieben von einem hierarchischen Testen, das heißt, ein Signifikanztest war durchzuführen nur mit einem bestimmten Signifikanzniveau. Sie haben genau beschrieben, was vorgesehen war: Test durchführen, Analyse durchführen und dann entsprechend die letzte Entscheidung an den Sponsor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte jetzt Fragen an den pU, die mehr formaler Natur sind, und auch an die Fachgesellschaften. Wenn das okay ist, würde ich das nacheinander machen.

Erst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Thematik PALOMA-2-Studie, fehlende „Time to event"-Auswertung für Overall Survival: Sie hatten kurz erwähnt, dass Sie eine Policy hätten, eine firmeninterne Policy, um eben der ICH-E9-Guideline gerecht zu werden. Meine Frage ist einfach, weil wir üblicherweise Daten aus Interimsanalysen im onkologischen Bereich beim Overall Survival haben: Seit wann gibt es diese interne Policy bei Ihnen? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage an den Unternehmer wäre noch zu den Datenschnitten, und zwar zur PALOMA-3-Studie: Da sind im Dossier, Seite 19, Modul 1, Daten vorgelegt aus dem Datenschnitt 12/2014. Da gibt es für den PFS-Vorteil einen erreichten Hazard Ratio von 0,42, und in der Veröffentlichung in der *Lancet Oncology* 2016 ist, glaube ich, ein Datenschnitt von 3/2015 zitiert mit dem PFS-Vorteil, mit einem Hazard Ratio von 0,46, der p-Wert ist gleich, ist ähnlich; aber wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten, warum dieser Datenschnitt vorgelegt wurde und nicht der später verfügbare.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kühnast, bitte.

Frau Kühnast (Pfizer): Zu Ihrer ersten Frage, Frau Müller: Diese interne Policy ist finalisiert worden Ende 2014, das heißt, mit einem Stempel von Dezember 2014.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich der Datenschnitte: Da sieht es so aus: Wir haben im Modul 4 B, das heißt für das Anwendungsgebiet B in der Kombination mit Fulvestrant, zum einen den CSR-Datenschnitt von Dezember 2014, den Sie gerade referenziert hatten, präsentiert. Zum anderen haben wir aber auch noch zusätzlich einen Datenschnitt von Oktober 2015 dargestellt, das heißt, einen späteren Datenschnitt gegenüber dem eben erwähnten Datenschnitt von März 2015. Diesen Datenschnitt von März 2015 gibt es auch, die Daten dazu wurden auch in der entsprechenden Publikation, die Sie gerade erwähnt hatten, publiziert. Wir haben aber letztendlich im Dossier einen noch aktuelleren Datenschnitt von Oktober 2015 präsentiert, der letztlich auch in den EPAR eingeflossen ist.

Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gleich weiter, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank für die Auskunft. – Ich hätte noch eine Frage an die Fachgesellschaften zur Rolle der Fulvestrant-Monotherapie bei postmenopausalen Patientinnen nach Aromataseinhibitoren. Das wurde jetzt auch schon kurz angesprochen.

Herr Kaiser hat ja darauf rekurriert, dass das BfArM hier keine Zulassung sieht. In der Fachinformation gibt es die Formulierung: nach einer Antiöstrogentherapie. Das hatten wir

auch diskutiert. Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht? Würden Sie das eher eng oder weit interpretieren? Ich meine: Hintergrund ist ja, dass die EMA im Jahre 2010 einen Antrag auf Zulassungserweiterung in dieser Indikation negativ beschieden hatte. Der pharmazeutische Unternehmer, der das beantragte, ist leider heute nicht hier, sonst könnte man direkt fragen. Hat sich die Situation aus Ihrer Sicht seit 2010, als die EMA diese Entscheidung gefällt hat, geändert? Also der Therapiestandard postmenopausal – nur um das kurz zu sagen – ist ja jetzt ein anderer. Wir haben inzwischen ja auch Aromataseinhibitoren sozusagen primär. Die EMA hat auch darauf abgehoben, dass die Patientengruppen nicht vergleichbar wären. Wie sehen Sie das heute?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die wesentliche Änderung ist, glaube ich, dadurch gekommen, dass die relativ größte Studie zu Faslodex 2010 zum ersten Mal und 2013 mit Überlebenszeitdaten publiziert wurde, da waren, glaube ich, 736 Patienten randomisiert. Die Einschlusskriterien waren: vorherige endokrine Therapie und nicht spezifiziert für welche Art, sondern es war grundsätzlich „prior endocrine therapy“ das Einschlusskriterium. In dieser Studie kam in der 2013er-Analyse – Di Leo Erstautor – im *Journal of Clinical Oncology* ein Überlebensvorteil für die 500-Milligramm-Dosierung heraus. Das ist der Grund, warum es jetzt relativ großzügig von uns empfohlen wird für die Zweitlinientherapie; wissend, dass die Mehrzahl dieser Patientinnen beide Formen der endokrinen Therapie heute in der Adjuvans regelhaft bekommen haben; entweder fangen wir mit Aromatasehemmern an, oder wir machen eine Switch Therapy, das heißt, sie sind regelhaft vorbehandelt mit Aromatasehemmern und antiöstrogener Therapie. Das hat diese Studie damals abgebildet; mit 737 Patienten ist sie groß. Und dazu der Überlebensvorteil, was die Signifikanz betrifft, ist, glaube ich, p = 0,016. Das ist nach der EMA beantragt, und deswegen haben wir in unseren aktuellen Empfehlungen gesagt – ich glaube, dazu können die anderen gleich Stellung nehmen –, dass grundsätzlich Fulvestrant in der 500-Milligramm-Dosierung für die Zweitlinientherapie empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie ergänzen, Frau Professor Dr. Lüftner?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Einmal in der akzentuierten Gesamtschau: Sie haben natürlich vollkommen recht, Herr Kaiser, diese Zulassung ist exakt so, wie Sie sie gerade beschrieben haben. In der Gänze, auch unter Berücksichtigung der zuletzt vorgestellten Daten aus der FALCON-Studie, die Herr Wörmann jetzt nicht genannt hat, muss man diese Zulassung als vollkommen antiquiert oder mit ganz harten Worten einfach „als Käse“ ansehen. Das macht auch kein Mensch mehr. Das wäre auch an den Patientinnen wirklich vorbei. In Ergänzung muss man sagen: Wahrscheinlich ist Fulvestrant die effektivste endokrine Therapie, die wir derzeit haben, und wir können sie den Patientinnen nicht irgendwann einmal weit hinten geben; das geht nicht.

Frau Dr. Müller: Das war klar und deutlich, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frau Johannsen ist jetzt beim BMG, die berichtet das nicht ans BfArM weiter. Sonst wäre der Professor Broich noch zutiefst inkommodiert,

wenn seine Aussagen als Käse bezeichnet würden. Das werden wir im Protokoll vielleicht auch noch ein bisschen hübsch garnieren. Aber gut, ich frage einmal weiter

(Zuruf: Wie denn?)

– Ich weiß nicht, „Schweizer Käse“ oder so was.

AkdÄ, wie sehen Sie es? – Dann die Gesellschaft für Senologie vielleicht auch noch?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir hatten das diskutiert und fanden auch, dass es hineingehört. Es geht um 40 Prozent der Patienten in der PALOMA-3-Studie, die nur einen Aromataseinhibitor gekriegt hatten. Die anderen hatten entweder Kombination mit Tamoxifen oder Tamoxifen bekommen. Die Wirksamkeit ist da. Dann kommt die höhere Dosis. Ich habe jetzt nicht im Kopf, ob da 2010 noch die Daten von der 250-Milligramm-Fulvestrant-Dosis genutzt wurden. Das wäre eine Möglichkeit.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es waren 500!)

− Das waren 500. Gut. – Aber es ist eine wirksame Substanz. Und die ist in allen Leitlinien als eine der Optionen vorgesehen. Deswegen fanden wir, dass wir darüber nicht hinweggehen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für das Protokoll: Es gab einen ungewöhnlichen Zwischenruf von Herrn Professor Wörmann, den wir im Klassenbuch aufnehmen, der auf die Aussage, ich glaube, „250“ gerufen hat: „Nein, es waren 500“, nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es ist dieselbe Studie gewesen, 2010 und 2013; sie ist zweimal publiziert worden, jeweils 250 gegen 500. Es gab am Anfang keine Überlebensdaten. Das sehen Sie in den 2013er-Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit ist dieser unübliche Zwischenruf im Protokoll. – Herr Dr. Ettl, möchten Sie dazu etwas sagen oder das bestätigen?

Herr Dr. Ettl (TU München): Ich bestätige das voll und ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Brucker? Das ist ein wichtiger Punkt.

Frau Dr. Brucker (DGS): Man kann es vielleicht noch mit etwas anderen Worten formulieren, aber im Grundsatz ist das, was Frau Professor Lüftner gesagt hat, genau richtig. Die Aussage natürlich, ich sage jetzt einmal, aus chemischer Sicht gesehen, deckt sich überhaupt nicht mit dem, was wir als klinisch tätige Ärzte einfach unter einer antiendokrinen Therapie verstehen. Deshalb ist Fulvestrant aus unserer Sicht, wie Frau Lüftner auch gesagt hat, gleichzusetzen bzw. eine Vortherapie mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen gleichzusetzen unabhängig von der chemischen Auswertung, sage ich jetzt einmal plakativ, also von daher kann die Deutsche Gesellschaft für Senologie genau diese Aussagen auch unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber ausdrücklich, ohne sich das Wort „Käse“ zu eigen zu machen, so habe ich Sie verstanden. – Herr Kaiser, Herr Ermisch.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe dazu folgende Nachfrage: Aus den Stellungnahmen geht für mich erst einmal nicht hervor – aus den schriftlichen und auch aus den dort zitierten Leitlinien –, dass Fulvestrant dann die bevorzugte Option an der Stelle wäre, sondern was daraus her-

vorgeht, ist, dass in den Leitlinien Fulvestrant als eine Option benannt wird, obwohl es in dieser Situation nicht zugelassen ist. So habe ich zumindest die Stellungnahme gelesen.

Jetzt habe ich das ein bisschen unterschiedlich von den verschiedenen Stellungnehmenden oder gerade Antwortenden gehört. Zum Teil wurde gesagt: Ja, das ist wahrscheinlich sogar das Allerbeste. Da würde mich interessieren, welche Studien Sie dazu heranziehen, weil Sie jetzt eine Studie zitiert haben, die Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen hat, eine hohe mit einer niedrigen Dosierung.

Einfach einmal allgemein gefragt: Geht es jetzt hier darum, zu sagen, Fulvestrant ist die einzige oder beste Option? Oder geht es darum, Fulvestrant ist auch eine Option trotz des Zulassungsstatus? Denn dann muss man sich auch überlegen: Man hat innerhalb dieses Anwendungsgebietes mehrere zugelassene Optionen und eine nicht zugelassene Option. Das ist eine eben etwas andere Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte ich das trennen. Hier sind jetzt zwei Dinge durcheinandergegangen, vielleicht weil wir zu viel gesagt haben. Die Studie, die besagt, dass Fulvestrant möglicherweise die bessere endokrine Therapie ist, ist eine neue Studie, die FALCON-Studie. Die ist jetzt Erstlinientherapie. Wir reden über etwas anderes – das ist ein Nebengedanke –, Erstlinie verglichen mit Anastrozol in der Erstlinientherapie. Da kommt ein Vorteil heraus für Fulvestrant. Das ist nicht in der Zulassung. Ich glaube, etwas anderes; das ist jetzt vielleicht zu schnell übergegangen. Aber das sind die neuen Daten aus der FALCON-Studie. Deswegen kann man sagen: Es kann sein, dass es die bessere Therapie ist; aber das ist nicht das, was wir hier diskutieren. Hier geht es um die Frage der Zweitlinientherapie. Es ist eine der Optionen in der Zweitlinientherapie, das muss aber auch deswegen so sein, weil die Patientinnen völlig unterschiedlich vorbehandelt ankommen in der Therapie. Wir haben Patienten, die haben über lange Jahre eine erste Remission und lange Zweittherapie mit unterschiedlicher Remission dazu, und wir werden nicht alle gleich behandeln. Trotzdem ist im Moment für uns der Eindruck, dass Fulvestrant sehr weit nach vorne kommt. Trotzdem ist es nicht so, dass wir, wie sonst auch, sagen müssen, es müssen 100 Prozent der Frauen kriegen. Das wäre falsch. Haben wir aber auch noch nie gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Sie haben auch nicht nur nach Studienergebnissen gefragt, sondern auch danach, wie der allgemeine Standard tatsächlich gehandhabt wird. Wir haben ein großes Netzwerk aufgebaut, eine Daten-Registry, wo wir inzwischen über 1.600 metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen erfasst haben. Das ist sozusagen eine Real-Work or Real-Life Data Base, Datenbank, und wir haben tatsächlich einmal ausgewertet, wie es denn im realen Leben mit der Anwendung von Fulvestrant aussieht. Da möchte ich auch Herrn Wörmann noch einmal unterstützen: Es ist ein Unterschied, ob ich es in der Erstlinie oder in der Zweitlinie gebe, weil die meisten Patientinnen tatsächlich vorbehandelt sind mit einem Aromatasehemmer. Wenn wir es betrachten, wird Fulvestrant in der metastasierten Situation als Erstlinie gegeben. Da haben wir in dieser Data Registry 40 Prozent als Erstlinie und in der Zweitlinie haben wir es mit 46 Prozent und in der Drittlinie mit 60 Prozent. Also Fulvestrant wird in nachfolgenden Therapielinien sehr gerne im generellen Bereich der Behandlung von Patientinnen angewandt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, bitte. – Ergänzungen noch? – Herr Krüger.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): In den Real-Life-Daten sieht man, dass in der Praxis, im Versorgungsalltag das Label von Fulvestrant deutlich weiter interpretiert wird.

Herr Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Wir haben jetzt das Glück, dass wir eine sehr breite Anwesenheit von Vertretern verschiedener Unternehmen haben, unter anderem auch die Firma AstraZeneca, wenn ich das richtig sehe. Die müssten an diesen Aussagen ja ein gewisses Interesse haben, weil Sie letztlich in der Zulassung gescheitert sind. Jetzt sagen Ihnen alle: Das ist das Ding schlechthin. Haben Sie die EMA noch einmal gefragt? Warum haben Sie die EMA nicht mehr gefragt, wenn nicht? Werden Sie die EMA fragen? Das bietet sich quasi an. Die gesamte Fachwelt sagt Ihnen: Das ist die Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte sich die Firma AstraZeneca zu dieser Frage äußern, ja oder nein? – Bitte.

Frau Merens (Astra): Zurzeit können wir nur auf die gültige EMA-Zulassung verweisen als pU. In die regulatorischen Strategien von Fulvestrant sind weder der Herr Heisser noch ich involviert. Dazu können wir heute leider nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Ermisch? – Ja, gut. Ich hatte es aber so erwartet. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu einem anderen Punkt, und zwar dazu: Wann ist eine Patientin als funktionell postmenopausal zu betrachten? Das ist die zweite Frage, die ich habe: Wie sehen Sie das? Wie bewerten Sie den Menopausenstatus in Bezug auf die Therapie von Patientinnen, die prämenopausal am Mammakarzinom erkrankt sind und leitliniengerecht eine Erstlinientherapie unter anderem mit Ausschaltung der Ovarialfunktion add on zu Tamoxifen erhalten haben? Das geht eigentlich an sämtliche Fachgesellschaften. Sehen Sie die tendenziell vergleichbar mit den primär postmenopausalen Patientinnen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ganz wichtige Frage! Patientinnen, die prämenopausal sind, wenn Sie all die Algorithmen von allen Fachgesellschaften anschauen, werden getrennt in post- und prämenopausal, so wie sie natürlich sind. Wir brauchen aber eine funktionell postmenopausale Patientin. Wir müssen die gesamte ovarielle Ablation erreichen. Das machen wir mit einem GnRH-Analogon, und die restlichen Östrogene aus Muskulatur und Leber blockieren wir durch die restliche endokrine Therapie. Fakt ist, dass eine Patientin unter einem GnRH-Analogon quasi funktionell postmenopausal wird. Würde ich das wegnehmen, würde sie gegebenenfalls wieder prämenopausal werden. Das will ich aber auf gar keinen Fall. Die große Gefahr, die hier auch besteht, wenn man dies nicht so anerkennt, ist, dass Patientinnen durch einen operativen Eingriff postmenopausal gemacht werden müssen. Hier ist ein großer Schutz nötig, weil wir sonst völlig überflüssige ovarielle Resektionen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie würden praktisch bezüglich der Entscheidung, welche Therapie ich dann gebe, eine postmenopausale Patientin, die unter dem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon funktionell postmenopausal ist, gleichstellen mit einer primär postmenopausalen, außer der Reversibilität, und operativ oder anders in Postmenopausenstatus gebrachte Patientin. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eine prämenopausale Frau unter dem GnRH-Analogon ist postmenopausal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Faktisch?

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Faktisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war mir wichtig. Die faktische Postmenopausalität.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Die ist, solange ich ihr das gebe, postmenopausal. Und ich werde einen Teufel tun, das zu unterlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Boah, heute ist „Käse“, „Teufel“. – Herr Kaiser. Danach würde ich gerne die Fachgesellschaften nach ihrer generellen Einschätzung bezogen auf den hier in Rede stehenden Wirkstoff für die Versorgung befragen; denn wir haben uns jetzt in der faktischen Postmenopausalität und anderen Fragestellungen ergangen, über den Zulassungsstatus der zweckmäßigen Vergleichstherapie bis hin zu der Frage, wieso bestimmte Dinge eben hier nicht abgebildet worden sind. Aber wenn man so zum Kern des Problems – – Darüber, dass wir ja eine sehr differenzierte Einschätzung bezogen auf den Stellenwert haben, der von „nichts wert“ bis zu „erheblichem Zusatznutzen“ ging, haben wir uns noch zu wenig unterhalten. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Frage zu dem Thema prä- und postmenopausal. Sie haben, glaube ich, Frau Lüftner, eben zwei Dinge verwechselt. Das eine ist: Es wird überhaupt nicht infrage gestellt, dass bei prämenopausalen Frauen eine bestimmte Begleitbehandlung erforderlich ist. Das war hier gar nicht das Thema. Sondern das Thema ist, dass eben auch in der Zulassung von bestimmten Medikamenten diese Unterscheidung getroffen wird und deswegen auch nur für bestimmte Situationen bestimmte Medikamente zugelassen sind und deswegen auch eine Unterscheidung bei der Festlegung des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie getroffen worden ist.

Da wäre ich dann bei meiner Frage an die Firma Pfizer: Sie haben ja selbst ein Arzneimittel in diesem Bereich, ein anderes, Exemestan. Hier gibt es eine ganz eindeutige Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausal. Sie haben eine Zulassung für prämenopausal für die eine Situation und postmenopausal für die andere und nicht umgekehrt. Sie haben auch in dem Verfahren zu Aromatasehemmern, das wir ja abgeschlossen haben, wo der G-BA letztes Jahr den Bericht auch bekommen hat, beide Male Stellung genommen sowohl zu dem Berichtsplan als auch zum Vorbericht. Nicht in einer dieser Stellungnahmen haben Sie thematisiert, dass das ein Problem wäre. Also ist dann Ihre Zulassung Käse? Hat das alles

keine Bedeutung mehr? Und warum haben Sie dann zu diesem Thema eigentlich nicht Stellung genommen, wenn das jetzt hier plötzlich im Grunde genommen keine Rolle spielt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also ich muss jetzt einmal einen allgemeinen Ordnungsruf hier in den Raum setzen, wenn Herr Kaiser schon das Wort „Käse“ verwendet, entgleitet mir langsam die Sitzungsleitung. Herr Krüger, ohne „Käse“, ohne alles, einfach nichts als die reine Wahrheit, bitte schön.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Traditionell werden in Studien zur Endokrintherapie prämenopausale Frauen ausgeschlossen. Pfizer hat das – – Deshalb sind die Label, wie sie sind, Exemestan beispielsweise. Auf der anderen Seite muss natürlich auch ein Label mit klinischer Sinnhaftigkeit interpretiert werden. Bei Zoladex steht beispielsweise auch drin: für prämenopausale Frauen zugelassen. Wenn die Frau allerdings eine Spritze bekommen hat, ist sie postmenopausal. Dann wäre jede Zweitgabe off Label. Also wir sagen: Es ist eine gewisse Interpretation im klinischen Kontext auch von diesen Labeln notwendig, um eine sinnvolle Therapie zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Ich bin nicht nur für die Deutsche Gesellschaft für Senologie und als Gynäkoonkologin hier, sondern tatsächlich auch als Gynäkologin. GnRH verwenden wir eben nicht nur in der onkologischen Therapie, um Frauen postmenopausal zu machen, sondern wir verwenden die zum Beispiel auch bei einer Diagnose, die Endometriose heißt. Endometriose ist auch eine hormonabhängige Behandlung. Wenn ich diesen Frauen, diesen prämenopausalen Frauen zur Therapie dieser östrogenabhängigen Erkrankung GnRH gebe, dann sind die faktisch genau auch postmenopausal. Das heißt, wir nutzen GnRH auch in anderen Bereichen, um Frauen Östrogene sozusagen „zu entziehen“ und sie postmenopausal zu machen. Das ist eine faktisch effektive Therapie, wo wir wollen, dass die Frau postmenopausal ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger ergänzend.

Herr Krüger (Pfizer): Vielleicht nachgereicht: Examestan ist exakt für diesen genannten Fall zugelassen, nämlich für natürliche Postmenopause oder für induzierte Postmenopause, das heißt, unter GnRH-Analogon haben wir eine induzierte Postmenopause.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ettl hatte sich gerade noch dazu gemeldet.

Herr Dr. Ettl (TU München): Entschuldigung, ich habe Ihnen jetzt vorgegriffen. Ich wollte meine Stellungnahme zum Nutzen von Palbocicib – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann fangen Sie einmal an. Wir gehen von links nach rechts herüber. Sie hatten ja auch von einem erheblichen Zusatznutzen, wenn ich es richtig im Kopf habe, gesprochen, genauso Frau Brucker. Dann wird es bei der AkdÄ ein bisschen kritischer; dann wird es bei der DHGO wieder ein bisschen besser, aber immer noch nicht so euphorisch wie von mir aus gesehen auf der linken Seite. Fangen wir mit Ihnen an, Herr Ettl, dann Frau Brucker, dann die AkdÄ.

Herr Dr. Ettl (TU München): Vielleicht fragt sich der eine oder die andere, warum ich hier sitze, weil ich nicht für die Fachgesellschaft hier bin: Ein kleiner Grund ist, weil ich neben meiner seit langen Jahren onkologischen Tätigkeit mit einer Gesundheitsökonomin verheiratet bin, die noch dazu auch im Kassenbereich für Arzneimittel zuständig war, und für mich wirklich wichtig war, diese Diskussion im G-BA einmal live mitzubekommen. Der viel wichtigere Punkt ist aber – das nur vorweggeschickt – dass ich auf der ersten Seite des IQWiG-Dossiers gelesen habe, dass die Patientensicht angefragt wurde, aber dass keine Rückmeldungen kamen. Das heißt, wir haben hier eine Dossierbewertung, auf deren Grundlage der G-BA seine Richtlinie verfassen wird, wo die Patientensicht nicht vorkommt. Deswegen habe ich gesagt, dass ich die Behandlersicht und die Patientensicht hier einbringen will.

Dazu möchte ich kurz sagen, woraus die Quelle der Patientensicht ist, außer dass wir die Studien haben. – Ich mache drei Tage die Woche nichts anderes, als dass ich mit ungefähr pro Tag 25 metastasierten Brustkrebspatientinnen, die dreimonatlichen Gespräche führe, und da werden an die Patientin zwei Fragen gestellt. Zum einen: Wie geht es dieser Patientin unter ihrer Antitumortherapie, die sie für den Rest ihres Lebens in irgendeiner Weise machen muss, weil sie unheilbar erkrankt ist? Die zweite Frage ist: Schreitet die Erkrankung voran, ja oder nein, gibt es dafür Zeichen oder nicht? Das sind die spezifischen Patientensichtweisen. Daran sollten der G-BA meiner Meinung nach – deswegen ergreife ich hier das Wort – und auch das IQWiG seine Bewertungen ausrichten, wenn es hier um Patientenzusatznutzen geht.

Jetzt habe ich seit 2010 Erfahrung mit Patienten unter Palbociclib, weil ich dieses Medikament als Off-Label-Use, von der FDA zugelassen, im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt habe. Jetzt möchte ich Ihnen kurz schildern, was da die Eindrücke sind, weil gerade eingangs der Herr Vorsitzende auch gesagt hat, die Nebenwirkungen sind wie Chemotherapienebenwirkungen. Hier ist ein großes Problem: dass Sie sich meines Erachtens wirklich Patienten und Onkologen anhören müssen, die dieses Medikament nehmen oder verschreiben, weil auf dem Papier die Nebenwirkungen, die hier schon zitiert wurden – Neutropenie, Alopezie – in einem ganz anderen Maße klinisch relevant sind, als es bei einer Chemotherapie ist. Es ist sehr wohl so, dass eine Patientin unter Palbociclib zehn Monate länger unter einer Antihormontherapie sein kann in der Erstlinie und sechs Monate länger im Mittel in der Zweitlinie. Diese Patientin ist sehr wohl von diesem Zeitraum her vor einer Chemotherapie gerettet, die in jedem Falle – da bitte ich Sie, Umfragen zu machen und Studien zu bewerten – toxischer ist als eine kombinierte endokrine Therapie mit Palbociclib.

Kurz Daten dazu zitiert – es ist jetzt nicht meine Aufgabe, aber wenn Sie in die Zulassungsstudie von Exemestan und Everolimus schauen –: Therapieabbruchrate aufgrund von medikamenteninduzierter Toxizität 19 Prozent; wenn Sie in die PALOMA-3-Daten schauen: Second Line Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen des Medikaments, gleiches Patientenkollektiv, 2 Prozent. Deswegen ist das hier mein Schlüsselstatement: Das IQWiG hat bereits die Stellungnahme veröffentlicht, dass bestimmte Patientengruppen mehr Schaden als Nutzen von diesem Medikament haben. Als Onkologe, als Gynäkoonkologe bin ich frustriert und schockiert, dass diese Bewertung so ausfällt. Ich bitte den G-BA – deswegen sitze ich hier, deswegen habe ich den Weg hier hoch gemacht, nicht im Rahmen der Fachgesellschaft, sondern rein als Onkologe – wirklich auch diese Sichtweise mit einzubeziehen in die Bewertung dieses Medikaments. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ettl als Einzelsachverständiger. Wir werden selbstverständlich – das ist auch Sinn der Patientenvertretung, die hier auch anwesend ist – die Patientensicht in die Bewertung einbeziehen unabhängig davon, ob in den Dossiers hierzu Aussagen getroffen sind. Wir haben deshalb auch regelhaft die Beteiligung aus der Frage, ob durch die ähnlichen Nebenwirkungen möglicherweise kein Vorteil durch die Verschiebung der Einleitung einer Chemotherapie bestünde. Daraus können Sie nicht ableiten, dass wir das so sehen, sondern es war ja ausdrücklich die Frage gestellt worden: Wie bewerten Sie den Vorteil mit Blick auf die Verschiebung einer Chemotherapie, aber auf die jedenfalls von den Einzelsymptomatiken her vergleichbaren Nebenwirkungen? Also ist vor diesem Hintergrund da in keiner Weise ein Präjudiz erfolgt.

Dann würde ich jetzt Frau Dr. Brucker bitten, ihre Gesamtbewertung vielleicht kurz vorzutragen. Sie sprachen sich auch für einen erheblichen Zusatznutzen aus.

Frau Dr. Brucker (DGS): Genau. – Ich habe vorhin schon kurz erwähnt, ich bin auch stellvertretende geschäftsführende Direktorin der Frauenklinik in Tübingen, das heißt, ich bin Gynäkoonkologin. Ich wollte Ihnen hier auch einmal die Sichtweise aus meiner täglichen Arbeit als Ärztin, die tagtäglich konfrontiert ist mit Frauen, schildern bzw. Ihnen noch einmal klarmachen, was eine nicht mehr kurative Krebserkrankung für die Patientin bedeutet und was wir immer wieder gefragt werden von dieser Patientin, die weiß, dass sie unheilbar erkrankt ist. Das Wichtigste für sie ist tatsächlich das, was wir unter dem gesamten Blick Lebensqualität erfassen. Lebensqualität in dem Fall sehe ich unter drei Aspekten, nicht unter einer globalen Quality-of-Life-Bewertung, sondern mit Blick darauf, was Lebensqualität in diesem Fall heißt.

Erstens. Lebensqualität bedeutet, dass ein Progress, das Wissen, dass die Krankheit erneut fortgeschritten ist, die Patientin belastet. Das ist eine Belastung ihrer Lebensqualität, die Diagnose Progress. Die zweite Belastung ist tatsächlich, wenn wir ihr eine i.v.-System-Chemotherapie geben müssen. Auch das belastet ihre Lebensqualität. Und das Dritte sind natürlich Nebenwirkungen einer Therapie. Wenn wir uns jetzt diese drei Aspekte vor Augen halten, dann ist die Zeit bis zu einem Progress etwas, was die Patientin in ihrem alltäglichen Leben – – Wenn die alle drei Monate zur Nachuntersuchung kommt und wir ihr sagen können, es ist kein Progress da, dann ist das etwas, was für die Patientin extrem positiv ist.

Nebenwirkungen, sind genauso ein Aspekt, wenn wir wissen, dass die Nebenwirkung etwas ist, was die Patientin nicht spürt. Wir haben im Moment in der fortgeschrittenen Situation entweder die Möglichkeit, eine reine antiendokrine Therapie zu geben, zum Beispiel Aromatasehemmer oder eben Fulvestrant oder im Moment tatsächlich das, was Herr Ettl auch schon gesagt hat, die Therapie mit Everolimus und Exemestan. Dort sind die Abbruchraten tatsächlich deutlich, deutlich höher und die Nebenwirkungen dieser, ich sage jetzt einmal, i.v.-freien Therapie deutlich höher als Nebenwirkungen, die die Patientin spürt, wie wir es zum Beispiel bei Stomatitis haben. Die Nebenwirkungen unter Palbociclib sind eben Nebenwirkungen, die sehr gut beherrschbar sind, die jeder Onkologe, Gynäkologe kennt und die die Patientin nicht spürt. Also der zweite Punkt, warum eine Patientin darunter eine deutlich bessere Lebensqualität hat als die nächste Therapie, die wir ihr dann im Progress anbieten können.

Und das Letzte eben, die Chemotherapie; wenn die Patientin immer wiederkommen muss, wöchentlich kommen muss oder alle drei Wochen kommen muss, um ihre Therapie verabreicht zu bekommen. Das belastet einfach die Patientin auch.

Ich habe eben ganz kurz vorher erwähnt, dass wir eine Real-Life-Datenbank haben, eine Registry haben, und die letzten Auswertungen waren die, die uns tatsächlich erschreckt haben. Die haben uns deshalb erschreckt, weil immer noch in der fortgeschrittenen Situation bei den Patientinnen, die eigentlich trotzdem noch eine gute Prognose haben – im Gegensatz zum Beispiel zu den Triple-negativen Patienten –, in 40 Prozent der Fälle immer noch Chemotherapie gegeben wird. Das ist etwas, wo wir auch als Ärzte daran arbeiten müssen, damit wir sagen können, wir können bei den Patienten mit einer effektiven Therapie den Zeitpunkt bis zur Chemotherapie und damit die Lebensqualität deutlich erhöhen. Das ist etwas, was extrem wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Brucker. – Frau Müller, hatten Sie dazu eine konkrete Nachfrage oder eine allgemeine? Sonst würde ich noch AkdÄ und DHGO abfragen. –Die Patientenvertretung konkret dazu?

Herr Wenzel (PatV): Ja, wir hätten, weil wir angesprochen sind, eine Nachfrage: Was uns aber verwundert, ist – wir können dem ja ein Stück weit folgen –: Warum hat sich das in der Erfassung der Lebensqualität nicht gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Sie haben völlig recht. Weil die Erfassung der Lebensqualität – – Es ist etwas, was das subjektive Kriterium schlechthin ist, und wir versuchen, es mit objektiven Messparametern zu erfassen. Ich glaube, das ist genau der Grund, warum wir inzwischen an einem Punkt sind, wo wir auch andere Fragen zulassen müssen, die vielleicht nicht in einem objektivierbaren Fragebogen erfasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage der Patientenvertretung und dann würde ich die Fachgesellschaften weiter durchmachen. – Lassen wir erst mal die anderen, dann können Sie, Herr Ettl, damit wir hier ein bisschen Struktur haben. Bitte schön.

Frau Hoouwaart (PatV): Als Patientenvertreterin kann ich Ihnen themenbezogen nur rückmelden, dass das Medikament erwartet wurde, dass die Patienten natürlich große Hoffnungen darauf setzen, dass wir jetzt gut von der Studienlage auch so ein bisschen – – Sie ist halt, wie sie ist, genau. Was ich aber rückmelden möchte, ist, dass es natürlich auch einen großen Einfluss auf die Lebensqualität hat, ob es weitergeht in der Erkrankung, ob weitere Therapiemaßnahmen nötig sind, wie oft gecheckt werden muss. Ich kann da nur sagen, dass ich es wahnsinnig traurig und ernüchternd finde, dass wir das aufgrund der Methodik in den Lebensqualitätsdaten nicht sehen. Ich finde, um dem gerecht zu werden, damit die Patienten, um die es hier geht, wirklich davon profitieren, um das abzubilden, müssen wir eine bessere Methodik haben. Es kann nicht sein, dass der Bericht und generell wie es nun läuft, dass das nicht abbilden kann; es wird dem nicht gerecht. Ich finde, da müssen wir dann halt mehr machen, dann müssen wir andere Fragebögen entwickeln, vielleicht muss man die Soziologie mit hereinholen, Gesundheitssoziologie. Das ist dann etwas, was wir methodisch verbessern müssen, um diesen Patienten gerecht zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Krüger.

Herr Krüger (Pfizer): Vielleicht als Nachtrag: In der nicht bewerteten PALOMA-3-Studie konnten wir eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen; es ist auch im Dossier eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Ettl ergänzend dazu und dann machen wir weiter mit Herrn Ludwig.

Herr Dr. Ettl (TU München): Auf die Frage, warum sich das nicht niederschlägt, ist eine Antwort auch die, dass die endokrine First-Line-Patientin, die das in der ersten Linie kriegt – die PALOMA-3 hat gezeigt, dass ein Effekt da ist – Die PALOMA-1 kann das nicht zeigen, weil es auch der Patientin ohne Palbociclib so gut geht, dass sie symptomfrei ist. Und eine symptomlose Patientin, wenn man die vergleicht, da hätte eher noch vielleicht herauskommen können, dass die eine schlechtere Lebensqualität hat aufgrund von Nebenwirkungen. Das ist schon ein Erfolg, meiner Meinung nach. Die Klinik bestätigt, dass die Lebensqualität gleich ist. Es gibt eine Subanalyse, die ist „in press“, die wird veröffentlicht: Unter den progredienten Patienten in der PALOMA-2 gibt es einen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gebe ich jetzt an die AkdÄ, Herrn Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne ganz kurz, weil die Diskussion mussten wir ja mit anhören. Ich glaube, auch die anderen anwesenden Hämatologen, Onkologen beziehen die Patientensicht durchaus mit ein. Deshalb hat die AkdÄ schon seit Jahren immer wieder dafür votiert, dass wir Patient-Reported-Outcomes in klinischen Studien vor der Zulassung haben, was leider weiterhin nur bruchstückweise erfolgt.

Bei allem Respekt vor Ihren Eindrücken, Herr Ettl: Ich denke, wir müssen weiterhin, gerade wenn man sich mit Onkologika generell intensiv beschäftigt, schon auch randomisierte, kontrollierte Studien haben, die aussagekräftig sind und die Grundlage unserer Entscheidungen sind. Wenn wir zurückkommen auf Real-Life Data oder Erfahrungen einzelner Ärzte, dann werden wir, glaube ich, der Evidenz nie gerecht.

Die AkdÄ hat, weil es wirklich eine sehr interessante Substanz ist mit einem neuen Wirkprinzip, neun Experten beteiligt. Davon waren acht Onkologen, zwei gynäkologisch-onkologische Leiter von universitären Kliniken, um dem Vorwurf vorzubeugen, dass wir nicht auch die klinische Expertise einbeziehen, und wir haben in der Tat – Herr Hecken hat es gesagt – ein sehr breites Spektrum an Bewertungen gehabt. Wir haben sehr intensiv diskutiert die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist hier gelaufen. Die Mehrzahl unserer Mitglieder, die sich beteiligt hat, hat eindeutig Fulvestrant akzeptiert. Wir haben sehr intensiv die Frage diskutiert: PALOMA-3 einbeziehen oder nicht. Eine Mehrheit war dafür, dass wir es einbeziehen. Wir haben natürlich – das ist das Entscheidende, glaube ich, und ist bisher noch gar nicht diskutiert worden – den Endpunkt diskutiert, das progressionsfreie Überleben.

Zunächst muss man sagen: Wenn man die nackten Zahlen sieht, ist man durchaus überzeugt. Zehn Monate und knapp fünf Monate. Wenn man sich aber ein bisschen genauer anschaut, was diese Surrogatendpunkte in der Onkologie bedeuten – dazu gibt es eine sehr aktuelle Analyse des National Cancer Institute –, die basierend auf klinischen Studien ist, auf den Trial Data, weil wir noch keine vernünftigen Analysen haben, um uns individuelle Patien-

tendaten anzuschauen. Es hat acht metastasierte Brustkarzinomstudien einbezogen und sehr eindrucksvoll gezeigt, dass sich bei den sechs metastasierten Situationen das Surrogat „progressionsfreies Überleben“ fast nie in einen Überlebensvorteil umsetzen ließ, das heißt, dass es ein reines Surrogat ist.

Derzeit würden wir natürlich trotzdem ganz gerne die Daten zum Gesamtüberleben sehen. Und wenn wir uns den HTA-Bericht aus Österreich anschauen, die das sehr gründlich analysiert haben, dann wissen wir, dass wir für PALOMA-2 noch 390 Events brauchen und für PALOMA-3 197 Events, bis wir irgendetwas Endgültiges zum Gesamtüberleben sagen. Das wird also – vielleicht noch als kurze Frage an Pfizer – noch etwas dauern, bevor wir da etwas mehr Sicherheit haben. Deswegen sind auch sehr viele Arbeiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen, natürlich sehr vorsichtig, weil sie sagen, wir möchten schon noch das Gesamtüberleben sehen, unabhängig von den Erfahrungen aus Real World oder einzelnen Experten zum Sicherheitsprofil. Da beißt – das sage ich jetzt auch mal flapsig – die Maus keinen Faden ab, wenn es eine Substanz ist, die in Zellzyklus eingreift, natürlich keinesfalls gezielt in den Zellzyklus von Brustkarzinomzellen, sondern auch in den Zellzyklus von hämatopoetischen Progenitoren. Die Zahlen, die Sie aus der PALOMA-2-Studie sehen, was die Neutropenie angeht mit Grad 3, zeigen, dass da ein Risiko besteht. Wenn ich recht informiert bin, ist eine Patientin an einer neutropenen Sepsis verstorben. Einen Neutropeniegrad 3 zu bagatellisieren, finde ich als Hämatologe fahrlässig. Es ist eine Nebenwirkung, ob sie nun durch andere Vorteile des Wirkstoffs aufgewogen wird, können wir derzeit noch nicht sagen.

Bevor ich an Herrn Spehn weitergebe, habe ich noch zwei ganz kurze Fragen an Pfizer, einmal die Daten zu den Patient-Reported-Outcomes: Wann sind diese Fragebögen erhoben worden, während der Off-Treatment-Phase oder während der Behandlungsphase? Und die zweite – weil es ja schon genannt war in PALOMA-3: angeblich deutliche Verbesserung der Lebensqualität –: Wie weit ist dieser verwendete Score hinsichtlich Pain und der Zunahme des Pain wirklich relevant? Wir haben viele Scores in der Onkologie. Einige sind relevant, andere sind weniger relevant. Aus meiner Sicht ist dieser Pain-Score, der da eingesetzt wurde, kritisch zu hinterfragen. Vielleicht kann Herr Spehn kurz seine Punkte ergänzen und ich danach eine Antwort bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Schmerzen waren das einzige von neun Items, wo ein signifikanter Unterschied da war zugunsten von Palbociclib, das andere Item war ein signifikanter Vorteil der Placebogruppe, was Haarausfall betrifft. Darunter waren allerdings auch 3 Prozent mit Haarausfall, Grad 2, das heißt: kompletter Haarausfall. Und es waren einige Prozent der Frauen, die gesagt hatten, dass sie durch den Haarausfall auch belastet sind; es war nicht ganz banal.

Die Frage, vor der wir standen, war, wie sicher bzw. wie zuversichtlich wir sein können, dass aus diesem deutlich verlängerten progressionsfreien Überleben dann auch das Gesamtüberleben resultiert. Herr Leverkus hat gesagt, dass eine solche PFS-Verlängerung in den letzten Jahren nicht gewesen ist. Die Everolimus-Studie ist zitiert worden, die BOLERO-Studie. Die hatten bei den vorbehandelten Patienten einen Gewinn von 4,1 Monaten – hier sind es bei den vorbehandelten 4,9 Monate – im progressionsfreien Überleben, und die Endauswertung, die 2014 erschien, hat keinen signifikanten – einen kleinen Trend –, aber keinen signifikan-

ten Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt. Die Firma macht offenbar auch keine weitere Auswertung; das sind finale Zahlen.

Also die Umsetzung in ein verlängertes Überleben ist unsicher. Ein Grund kann der sein, dass eben hier eine gut wirksame Therapie nach vorne gezogen wird. Wir hatten eigentlich bei den Patientinnen, die wir nicht heilen können, in den letzten Jahren eine Deeskalation hin zur Monotherapie, weil Chemotherapie nicht mehr vor den Polytherapien kommt, um solange wie möglich die endokrinabhängigen Frauen mit einer wenig nebenwirkungsreichen endokrinen Therapie zu behandeln und erst dann auf eine Chemotherapie umzusteigen. Das sollte möglichst eine Monotherapie sein, um die Toxizität gering zu halten. Hier wird etwas gemacht, das jetzt kombiniert wird. Palbociclib – Sie haben es angesprochen – ist von der Toxizität nicht weit weg von der Chemotherapie. Den Wirkmechanismus, Eingriff in den Zellzyklus, das finden wir auch bei Irinotecan und bei Vincristine, und das sehen wir auch an der Toxizität und auch am Haarausfall, der Hämatotoxizität. Das heißt, es wird eine wirksame Therapie nach vorne gezogen. Und eine zusätzliche Therapiesequenz kann bedeuten – muss nicht, aber kann bedeuten –, dass die Folgetherapien nachher dann doch nicht mehr so wirken. Deswegen unsere Skepsis und die Frage danach, wie denn die Überlebensdaten als wichtigster Parameter am Ende sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kühnast, bitte.

Frau Kühnast (Pfizer): Ich möchte auf die Fragen zur Lebensqualität eingehen. Professor Ludwig, zum einen zu Ihrer Frage, wann sie gemessen wurde bzw. wann die Patientin die Fragebögen ausgefüllt hat: Das erfolgte stets am ersten Tag eines Zyklus, das heißt, nach der Therapiepause.

Zu den weiteren Punkten: Sie hatten angemerkt, es gibt statistisch signifikante Vorteile in der von Patienten berichteten Schmerzsymptomatik. Sie haben recht, dass die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des BR23 keine signifikanten Vorteile zeigen. Wir sehen überwiegend, dass der Experimentalarm und der Vergleichsarm gleich sind.

Zu dem Punkt der Skala „Belastung durch Haarausfall“: Hier muss man hinzufügen, dass in diese Auswertung letztendlich nicht alle Patienten einfließen konnten, weil diese Frage nur die Patienten beantworten sollten, die auch Alopezie Grad 1 oder Grad 2 hatten. Das heißt, hier werden nicht alle Patientinnen aus dem ITT-Set diese Frage beantworten. Das Gleiche haben wir bei der Frage nach Freude an Sex: Da gibt es zum einen überhaupt die sexuelle Aktivität, und nur wenn diese Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde auch die Frage freigeschaltet: Haben Sie denn Freude an Sex? Also das muss man auch immer berücksichtigen, wenn man die einzelnen Skalen bewertet.

Generell möchte ich zum EORTC QLQ-C30, vor allem aber auch zum BR23 hinzufügen, dass es in dieser Indikation ein anerkannter Fragebogen ist, der entsprechend validiert ist. Sowohl die Global Quality of Life-Skalen als auch die Subskalen, also die MIDs, die Minimal Important Differences sind validiert. Die haben wir auch in unseren Analysen verwendet.

Dann möchte ich abschließend, damit es auch genannt ist, sagen: Diese Fragebögen beinhalten auch Fragen speziell zur Lebensqualität, das heißt, wir haben auch die Funktionsskalen. Hier sehen wir überall numerische Vorteile in der PALOMA-3 zugunsten von Palbociclib und Fulvestrant; bei der emotionalen Funktion ist dies auch statistisch signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert, hatten Sie eine konkrete Frage dazu oder allgemein? – Allgemein. Dann nehme ich Sie und Frau Müller auch zurück. Dann würde ich zunächst Herrn Wörmann oder Frau Lüftner das Wort geben. Dann hatte ich ergänzend Herrn Ettl und Frau Brucker und dann Fragen von Frau Müller und Frau Wenzel-Seifert. Und dann müssten wir langsam versuchen, den Sack zuzubinden. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte das Verfahren hier für sehr wichtig, weil wir Fragen diskutieren, die wir hoffentlich in den nächsten Jahren öfter zu hören bekommen werden. Wir hatten in der Onkologie das Problem, dass fast zwei Drittel der Verfahren End-of-Life-Situationen gewesen sind, wo es relativ leicht war, über Symptomatik und über Overall Survival-Unterschiede zu reden. Wir haben hier ein Präparat, was zum Teil bei einer Erstlinientherapie möglich ist, und wir haben Überlebenszeitdaten zwischen drei und viereinhalb Jahren in anderen Studien zu diesem Zeitpunkt. Herr Ludwig hat schon die Zahlen zitiert, wie viel man braucht, um überhaupt noch Events zu bekommen, um Überlebenszeiträume zu zeigen.

Ich glaube, das Problem, das wir haben, ist, nach unserer Meinung: Wir dürfen nicht mehr alleine auf Overall Survival gehen. Wir werden dadurch, dass wir diesen langen Zeitrahmen nach der Therapie haben, eine multiple Interaktion haben durch andere Medikamente, die das Überleben beeinflussen können, was ganz schwierig noch auf den Erstfaktor Palbociclib zurückzuführen ist. Das heißt, ich glaube, wir müssten hier – deswegen ist es relevant – noch einmal über Morbiditätsparameter diskutieren, um die zu erfassen. Das ist hier eine Erkrankung, wo Morbidität die Patienten am Anfang klinisch wenig belastet. Viele sind wenig symptomatisch. Ich finde, es ist kein Zufall, dass in der Erstlinientherapie hier in der Lebensqualität kein Unterschied herauskam und berechenbare Unterschiede nur in der Zweitlinientherapie herauskamen. Das sind die Frauen, die zwei Jahre später in der Therapie sind, die mit deutlich fortgeschrittener Erkrankung da sind, die mehr Therapien hinter sich haben.

Die Daten, die aus Deutschland Frau Habicht aus München zur Lebensqualität der PALOMA-3-Studie publiziert hat, zeigen eben eine Verbesserung des globalen Lebensqualitäts-Score und der Schmerzsymptomatik, was dazu passt, weil es eine andere Krankheitssituation gibt.

Der Punkt ist für uns – deswegen sind wir etwas freundlicher als die AkdÄ; wir halten es für ein relevantes Medikament und haben es als Oder-Empfehlung zurzeit in unsere Empfehlungen hineingetan –: Können wir PFS in der Erstlinientherapie als Wert nehmen? Für uns ist schon die Zeit bis zur Chemotherapie ein relevanter Punkt. Aus unserer Sicht ist Palbociclib nicht mit einer Standard-Chemotherapie zu vergleichen, weil unter anderem Medikamente wie Taxane, die Neutropenien machen, völlig unvergleichbar sind mit Palbociclib. Dazu passt, dass wir hier nur 2 Prozent Therapieabbrecher haben, was wir bei keiner einzigen Chemotherapie-Studie überhaupt je gesehen haben. Selbst das schon mehrfach erwähnte Everolimus als gezielte Therapie hat deutlich höhere Abbruchsraten.

Ich glaube, die Toxizität trotz der paar Beispiele, die Sie auch hier zitiert haben – – Es ist schon besser verträglich, und wir merken, dass die Mehrzahl der Patienten die Neutropenie selbstverständlich messbar haben. Wir machen keine Prophylaxe, auch keine Antibiotikaprophylaxe, weil es sich um Laborphänomene handelt. Also aus unserer Meinung: Wenn wir bisher immer verlangt haben, PFS reicht nicht, Laborkosmetik oder Bildkosmetik reicht nicht, wir würden eine Erstlinientherapie – die Zeit bis zur Verlängerung von eben zehn Monaten

bis zur Chemotherapie – für relevant ansehen. In der Zweitlinientherapie meinen wir, dass man die PALOMA-3-Studie auswerten muss. Und wir meinen: PFS alleine als Surrogat – wir sind ganz kritisch, was diese Surrogatrechnung angeht –; da sind wir nicht komplett derselben Meinung, Frau Lüftner ist an Studien beteiligt, wo das ausgerechnet wird; aber es ist meine Meinung jetzt –: PFS alleine, glaube ich, reicht nicht. Aber hier ist der Parameter dazu die Verbesserung der Lebensqualität; deswegen sehen wir auch einen Vorteil in der Zweitlinientherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu dem Endpunkt noch einmal Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dem Komplex „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ noch ein, zwei Nachfragen. Zunächst einmal hat sich das, was Sie, Herr Wörmann, gerade beschrieben haben, ausschließlich auf die Studie in der Indikation B in der Zweitlinientherapie bezogen. Sie sehen in der PALOMA-2-Studie keinerlei Vorteil für die Lebensqualität. Nur, damit das nicht falsch stehen bleibt; Sie haben dort auch andere Abbruchraten. Also, das ist eine andere Situation.

„Zeit bis zur ersten Chemotherapie“: Bei Ihren Auswertungen sieht man, dass es ja nicht so ist, dass jede Frau, die einen Progress hat, dann eine Chemotherapie bekommt, sondern dass, was Sie sehen, ist – das jetzt nur in absoluten Zahlen gesprochen –, dass Sie bei den Frauen einen Unterschied von etwa 7 Prozent haben. Das ist natürlich durch die Zeit – – Da bekommen Sie noch einen etwas anderen Unterschied, weil Sie eine frühere Chemotherapie im Vergleichsarm haben. Das heißt, Sie haben 7 Prozent Unterschied absolut. Sie haben umgekehrt einen 4-prozentigen Unterschied absolut im Versterben, das heißt, 4 Prozent mehr Frauen versterben unter Palbociclib – das geht aus Ihren Auswertungen hervor –, die deswegen gar keine Chemotherapie bekommen konnten. Das heißt, Sie haben natürlich eine Verfälschung dahin gehend, weil Sie gar keine gemeinsame Analyse im Gegensatz zum PFS machen, Zeit bis zur ersten Chemotherapie oder Versterben. Wenn Sie eine solche Analyse machen würden, haben Sie möglicherweise überhaupt keinen Vorteil mehr.

Meine Frage, die ich jetzt aber stellen möchte, ist folgende: Sie haben in Ihrem Dossier beschrieben, dass die unerwünschten Ereignisse bis zum Progress erhoben worden sind, respektive bis 28 Tage danach. Das ist ja so eine übliche Analysemethode, theoretisch kann man das auch bis darüber hinaus erheben. Im Zusammenhang mit Ihren Ausführungen zur „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ haben wir uns Ihre Überlebenszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen angeschaut. Daran kann man sehen, dass es keine Zensierung durch die Progression gibt, sondern dass diese Patienten alle bis zum Ende zu den unerwünschten Ereignissen nachbeobachtet worden sind. Können Sie das erklären? Also die Frage ist ganz konkret: Entweder sind diese Patientinnen bis zum Studienende bezüglich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet worden – das ist alles in Ihren Zusatzanalysen drin, die Number-at-Risk kann man sich in den Kaplan-Meier-Studien-Analysen anschauen –; also die Frage: entweder bis zum Ende nachbeobachtet, oder die andere Frage: Wenn sie das nicht sind, sind Ihre ganzen Kaplan-Meier-Analysen für UEs überhaupt brauchbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kühnast, bitte.

Frau Kühnast (Pfizer): Herr Kaiser, wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe: Sie sehen in unseren Analysen zur „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“, dass da UEs länger beobachtet wurden. Ist das korrekt?

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht konkretisiere ich es noch einmal. Nehmen Sie ein unerwünschtes Ereignis, das praktisch in beiden Gruppen nicht aufgetreten ist, Pulmonalembolie. Das ist eine Auswertung, die Sie durchgeführt haben. Dann sehen Sie einen Verlauf von Numbers-at-Risk. Numbers-at-Risk-Verlauf sind Zensierungen. Zensierungen entstehen, so wie Sie es beschrieben haben, auch durch Progression. In dieser Analyse zu diesen unerwünschten Ereignissen haben Sie zum Zeitpunkt 15 Monate noch 150 Patientinnen mehr in der Analyse, als Sie eigentlich aufgrund der Progression hätten verloren haben müssen. Das ist meine konkrete Frage: Entweder Sie haben alle Patientinnen bis zum Ende zu unerwünschten Ereignissen nachbeobachtet – das ist die eine Erklärung –, oder aber alle Ihre Analysen zu unerwünschten Ereignissen sind nicht brauchbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kühnast.

Frau Kühnast (Pfizer): Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe: Ich kann im Moment nicht nachvollziehen, wie man daraus schließen kann, dass dort unerwünschte Ereignisse eingeflossen sind bis zu einem späteren Zeitpunkt als diese beschriebenen 28 Tage. Das ist mir nicht so bekannt und das kann ich mir in dieser Form auch nicht vorstellen. Generell ist es so: Die unerwünschten Ereignisse wurden ausgewertet, wie sie es auch beschrieben haben und wie es auch Standard ist, wie es im Protokoll steht, dahin gehend sind diese Analysen eindeutig korrekt. Und bei der „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“ kann ich mir auch nicht vorstellen – – Da sind nicht längere Zeiten eingeflossen.

Zu dem Punkt, ob weiterhin hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet wird: Im Rahmen von klinischen Studien wird natürlich auch über die 28 Tage hinaus – – Im Rahmen zum Beispiel von Spontanmeldesystemen werden generell Nebenwirkungen erfasst, gerade wenn sie mit dem Medikament in Verbindung gebracht werden. Aber das ist dann nicht die Beobachtung der unerwünschten Ereignisse, wie wir sie während der Behandlung und 28 Tage danach haben. Also, ich glaube, das kennen auch andere pharmazeutische Unternehmer so; es ist Standard, dass man natürlich generell Nebenwirkungen beobachtet und wir auch im Alltag in der Anwendung Spontanmeldesysteme bekommen, das heißt, natürlich werden auch Nebenwirkungen noch danach berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Kann ich völlig nachvollziehen, davon bin ich auch ausgegangen. Ich sehe nur Ihre Analysen. Und Ihre Analysen zeigen – das können Sie vielleicht mitnehmen –: Figur, Abbildung 1008.3011.100 zeigt, dass zum Monat 15 noch fast 400 Patienten unter Beobachtung sind. Das passt nicht mit der Aussage zusammen, dass einen Monat nach Progress keine Beobachtung mehr stattfindet. Wenn Sie jetzt die Spontanmeldungen hier mit hineinnehmen, dann machen Sie in den Analysen eine andere Beobachtung, als eigentlich Ihre primär geplante Beobachtung war. Und das ist deswegen relevant – sonst würde ich darauf nicht so herumhacken –, wenn Sie hier tatsächlich solch eine Beobachtung durchgeführt haben bis zum Ende, dann sind hier auch die unerwünschten Ereignisse drin, die durch die Chemotherapie nach Progress entstanden sind; das scheint hier so zu sein.

Herr Leverkus (Pfizer): Es gibt da die Regel, dass man 28 Tage nach Studienende im Prinzip diesen Zeitraum noch beobachtet. Studienende ist im Prinzip in der Regel der Progress plus irgendwas. Von daher kann ich mir Ihre Aussage nicht erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich mache einmal einen Vorschlag zur Güte, bevor wir jetzt über die Tabelle 3028 quer 4077 diskutieren, ohne sie zu kennen. Also Herr Kaiser kennt sie, der Rest kennt sie nicht. Sie könnten das ja einfach einmal spezifizieren und könnten die Frage von Herrn Kaiser in dieser Spezifität auch einmal beantworten. Das wäre vielleicht gut.

Herr Leverkus (Pfizer): Das machen wir gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Müller, Frau Wenzel-Seifert; dann habe ich Frau Brucker und Herrn Ettl. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Um auf das, was diskutiert wurde, noch einmal einzugehen: Das wäre für uns natürlich auch sehr interessant. Sollten da wirklich Ereignisse drin sein, die sich sozusagen aus Postprogressionstherapie generieren, würde das bedeuten, dass der Unterschied bzw. der Safety-Nachteil unter Umständen noch größer wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

Frau Dr. Müller: Das wäre für uns auch wichtig. – Die Frage, die ich eigentlich an die Fachgesellschaften stellen wollte, ist größtenteils beantwortet, wie die Nebenbewirkungen aus klinischer Sicht zu bewerten sind, die sowohl wichtig sind für die Frage: Gibt es hier einen Nachteil? Einen Nachteil gibt es – also auch für die Frage – darauf sind Sie auch schon relativ differenziert eingegangen –: Wie unterscheiden sich die hier beobachteten Nebenwirkungen von den möglichen dann folgenden Chemotherapien? Zumindest die AkdÄ hat sich da schon relativ deutlich geäußert. Vielleicht wollen die anderen dazu noch ein bisschen was sagen, weil das für uns eine wichtige Abschätzung für die Bedeutung eines Endpunkts „Zeit bis zur Chemotherapie“ ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das kurz zusammenfassen: Für uns ist es nicht dieselbe Klasse wie Chemotherapie. Chemotherapie, gerade was Neutropenie angeht, halten wir für eine andere Klasse. Wir sehen die Nebenwirkungen und halten sie für überwachungspflichtig; aber zum Beispiel gerade die Neutropenie nicht therapiepflichtig, nicht prophylaxepflichtig. Das ist eine andere Dimension als unter Chemotherapie, wo wir zum Beispiel G-CFS einsetzen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig noch einmal; dann hatten wir Frau Brucker und Herrn Ettl ohnehin. – Herr Ludwig.

Herr Prof Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will es ganz kurz klar formulieren: Ich habe auch vorhin eindeutig gesagt, dass die Nebenwirkungen sich unterscheiden. Ich glaube nicht, dass man es mit Chemotherapie – Taxanen, Anthracyclinen – gleichsetzen kann. Andererseits verwahre ich mich davor, so zu tun, als ob dieser Wirkstoff etwas ganz anderes ist. Es ist letztlich ein Zellzyklusinhibitor und der ist nicht spezifisch. Auch das habe ich bereits gesagt. Wir haben jetzt vielleicht 1.000 oder 1.500 Patienten in den Studien, und wir wissen aufgrund unserer Erfahrungen, was Pharmakovigilanz und Sicherheit von Arzneimitteln im klinischen Alltag angeht, dass wir derzeit bei Weitem noch nicht genau das Sicherheitsprofil kennen. Da können auch Register akut nicht helfen. Und es würde mich nicht überraschen, wenn man natür-

lich aufgrund des Wirkmechanismus auch noch Nebenwirkungen sieht, die wir derzeit in den Studien nicht so abgebildet sehen, wie es der Fall ist; das sagt einem der gesunde Menschenverstand.

Herr Wörmann, Sie hatten etwas zu den Abbruchraten gesagt. Ich glaube, die Zahlen müssten wir kurz noch korrigieren zur PALOMA-2-Studie.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, die haben wir eben noch einmal gegengecheckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Herr Spehn spricht jetzt. Herr Krüger, Sie können die Hand herunternehmen. Sie sind registriert, Sie kommen nach Herrn Dr. Ettl und nach Frau Brucker dran. Dann können Sie das zusammenbinden aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, damit wir hier nicht Einzelfiletierungen machen. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur ein Nachtrag: Es sind hier Abbruchraten von 2 Prozent genannt worden, viel niedriger als bei Everolimus. Wir haben noch einmal reingeguckt: in der PALOMA-2-Studie 7,4 Prozent, versus 4,5; in der PALOMA-3-Studie 4 Prozent Abbruchrate im Palbociclib-Arm versus 2 Prozent im Fulvestrant-Arm. Also da war schon ein Unterschied auch in der Abbruchrate, der ein Stück höher ist, wenn auch nicht so hoch wie bei Everolimus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger kann es nicht abwarten. Dann machen Sie es jetzt.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Zwei Punkte. Die Abbruchraten sind nicht signifikant verschieden.

Eine andere Ergänzung: Die Therapieerfahrungen in den USA mit über 55.000 Patientinnen gehen mit zunehmender Erfahrung der Ärzte in eine andere Richtung. Das Monitoring des Blutbilds ist jetzt bereits entspannt worden, das heißt, Patientinnen, die in den ersten sechs Monaten nur Grad 1, 2 hatten, müssen nur noch einmal im Quartal gemonitort werden. Das ist jetzt auch bei der EMA eingereicht. Und beispielsweise der Warnhinweis pulmonale Embolie ist in den USA bereits entfernt; das ist jetzt auch bei der EMA eingereicht. Also will sagen: Mit zunehmender Therapieerfahrung entspannt sich eher das Nebenwirkungsprofil, und es gibt keinen Anhaltspunkt, dass weitere Nebenwirkungen dazugekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind die Veränderungen in den USA vor dem Wechsel in der FDA-Spitze vorgenommen worden oder danach, würde ich fragen, wenn ich nicht ernsthaft fragen würde, aber da ich ernsthaft frage, stelle ich diese Frage nicht. Wir nehmen das zur Kenntnis.

Dann machen wir jetzt weiter mit Frau Brucker und Herrn Ettl, und dann habe ich Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Brucker (DGS): Noch einmal kurz: Zu den Nebenwirkungen ist jetzt viel gesprochen worden. Ich wollte einfach das, was Herr Wörmann gesagt hat, unterstützen. Es sind tatsächlich andere, von der Patientin spürbare oder in dem Fall nicht spürbare Nebenwirkungen, die wir haben. Und gerade dass wir kein G-CSF als Prophylaxe zum Beispiel nehmen, spricht auch dafür, dass das eine laborchemische Veränderung ist, die gut beherrschbar ist

und die einfach „nur“ – in Anführungsstrichen – mit einer Dosisreduktion oder mit einem Pausieren beherrschbar ist.

Das Zweite zum Overall Survival: Ich möchte die Patientenvertreterin hier unterstützen, dass es für uns als Anwender und als diejenigen, die tatsächlich mit den Patienten tagtäglich sprechen, schon ein Unterschied ist, ob wir in einer nicht-kurativen Situation von einem potenziellen Overall Survival für die Patientin sprechen oder ob wir in der konkreten Situation, wo sie vor uns sitzt, von einer Verzögerung bis zur nächsten invasiveren Therapie oder von einer Verzögerung bis zum Progress sprechen. Das ist etwas, wo es für uns – ich versuche jetzt, ein moderates Wort zu finden – nicht unbedingt relevant ist, ob wir jetzt eine Overall-Survival-Verlängerung von einem Monat im Endeffekt herauskriegen oder es vielleicht sogar gleich bleibt, weil es wahrscheinlich schwierig sein wird, wenn die Therapie ganz nach vorne rückt, tatsächlich den Overall Survival Benefit von dieser ersten Therapie darzulegen; sondern dass es in dem Moment, wo die Patientin vor uns sitzt, tatsächlich um Lebensqualität in dieser Situation geht, noch einmal darauf fokussiert, was es für die Patientin bedeutet, wenn der Progress früher kommt, oder was eben eine Chemotherapie mit ihren Nebenwirkungen bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie brauchen da nicht nur die Patientenvertreterin zu unterstützen, sondern Sie sehen ja in all unseren Beschlüssen, dass wir uns sehr differenziert, teilweise auch sehr konträr mit PFS und der Bedeutung von PFS auseinandersetzen, dass wir hier sehr sauber unterscheiden zwischen der Frage, ob es jetzt „nur“ – in Anführungszeichen – Laborparameter natürlich mit Reflexen auf die Psyche des Patienten/der Patientin sind oder ob es um sonstige wahrnehmbare Progresse geht. Es ist eben adressiert worden von Herrn Wörmann, dass das sicherlich im Laufe der Zeit dann auch fortentwickelt werden muss. Aber das ist ein steter Quell immerwährender Freude in unseren Diskussionen. Hier vor diesem Hintergrund läuft ja niemand blind durch die Gegend und sagt: Der Progress spielt überhaupt keine Rolle, ab in die Tonne. Das will ich ausdrücklich hier an dieser Stelle verankert haben, damit hier kein völlig falscher Eindruck in eine solche Diskussion kommt. – Jetzt habe ich Herrn Ettl und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Ettl (TU München): Ich muss jetzt leider doch einmal gegen meine Kollegen Herrn Spehn und Herrn Ludwig ganz klar sagen; denn dafür bin ich hier – die Daten haben Sie selber zitiert –: 7 Prozent Abbruchrate mögen es sein, natürlich mehr als im Nicht-Palbociclib-Arm; aber darum geht es nicht. Es geht um den Vergleich der Nebenwirkung einer kombinierten endokrinen Therapie mit einer Chemotherapie.

Herr Ludwig, Sie haben gesagt, es gab einen Fall von neutropener Sepsis; mir ist er nicht bekannt. Selbst wenn es ihn mittlerweile gibt, wie viele neutropene Sepsisfälle gibt es unter Chemotherapie, frage ich Sie. Und weil Sie sagen, es ist eine unspezifische Therapie; es gibt keine Daten. Die Zellzyklusauswirkung von Palbociclib ist sehr wohl spezifisch. Es ist eine CDK-4/6-Inhibition, und es gibt Daten von kultivierten Knochenmarkszellen, die Sie selber auch dabei haben, wie ich gesehen habe, und die man einfach wahrnehmen muss: Chemotherapie schickt die Zellen durch den DNA-Schaden in die Apoptose, in den Zelltod. Eine CDK-4-Inhibition verlangsamt den Zellzyklus, bremst ihn ab, und deswegen reicht eine Woche Pause, dass die gleichen Zellen, die neutrophilen Zellen, wieder proliferieren können. Das muss ich einfach richtigstellen, weil das genau unsere Sorge als Onkologen gewesen ist, und es wird von Kollegen der DGHO – wir haben oft darüber gesprochen – gesagt, das Palbociclib ist eigentlich wie eine Chemotherapie. Aber das ist es absolut nicht. Das möchte

ich hier noch einmal ganz klar sagen, auch als jemand, der seit 2010 Erfahrungen mit der Substanz hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zu Protokoll, wobei ich ausdrücklich sage: Wir haben die Stellungnahmen auch der Fachgesellschaften der AkdÄ gehört. Sie haben Ihre Auffassung, die wir selbstverständlich zu Protokoll nehmen. Sie hatten eingangs gesagt, dass Sie hier auch aus Interesse und um einen allgemeinen Fortbildungsauftrag wahrzunehmen, hier seien. Jetzt machen Sie Fortbildung gegenüber den Kollegen. Wie die zu bewerten ist, das steht mir als Jurist nicht zu. Das werden wir aber sicher aus dem Protokoll ersehen können. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte auf eine Bemerkung von Herrn Wörmann eingehen: Die Bedeutung des OS bei einer Erkrankung wie dieser, die sich über so lange Zeit hinzieht – wir haben es hier mit relativ frühen Therapielinien zu tun, zumindest werden die in Studien relativ früh dargestellt –, wenn man jetzt OS-Daten als so schwerwiegend einschätzt, wie wir es normalerweise bei anderen Tumorerkrankungen, die einen schnelleren Verlauf haben, machen, müsste man hier auch mit einbeziehen, dass eine ganze Reihe von Folgetherapien folgen, die, je weiter die Erkrankung fortschreitet, ja nicht mehr irgendeinem Therapiealgorithmus, über den Konsens besteht, folgt, sondern in späteren Stadien sind es dann tatsächlich die Wünsche der Patientin und die Ängste der Patientin, die hier mit hineinspielen.

Also die Frage, ob das eine i.v.-Therapie ist oder nicht, kann ich mir gut vorstellen – sie kenne ich aus dem eigenen Bekanntenkreis –, ist schon eine Entscheidung, wo man sagt: i.v., nein, mache ich nicht mehr. Das heißt, die Faktoren, die dann zu der Entscheidung führen, welche Therapie weiter fortgesetzt wird, sind doch sehr subjektiv und patientenwunschgetriggert, wie weit man fortschreitet. Da stellt sich dann schon die Frage, wie man dann eigentlich diese OS-Daten, die ja doch sehr, sehr viel später nach diesen führenden Therapien erhoben werden, eigentlich noch bewerten möchte. Man hat da doch dann ziemlich stark verzerrte Daten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass wir immer Overall-Survival-Daten brauchen; aber Sie können nicht entscheidende Parameter sein. Wir können ja auch die böse Idee haben, dass die Therapie langfristig schadet, dass irgendetwas kommt, was die Overall-Survival-Daten langfristig verschlechtert. Das passt hier jetzt nicht; aber grundsätzlich haben wir das bei der allogenen Transplantation gesehen, dass Leute eher gestorben sind, obwohl es eine hocheffiziente Therapie ist. Also grundsätzlich glaube ich, wir brauchen immer Overall-Survival-Daten, aber ich glaube auch, dass wir den Zusatznutzen bezüglich der Morbidität alleine bewerten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Nachfrage auf etwas, was vom pharmazeutischen Unternehmer vor Kurzem wegen der Therapieabbrüche gesagt wurde, dass es da keinen signifikanten Nachteil gäbe. Ich wollte kurz darauf hinweisen, dass zwar bei der einzelnen Auswertung von PALOMA-1 und PALOMA-2, die das IQWiG für den Endpunkt vorgenommen hat, nicht signifikant wird, Sie für sie jedoch eine metaanalytische Zusammenfassung im Dossier vorgelegt haben, und da wird es gerade signifikant, wenn man die zusammenfasst bei dem

Therapieabbruch und dem Nachteil für Palbociclib. Bitte korrigieren Sie mich, wenn Sie das so nicht mehr vertreten, dass man das zusammenfassen sollte.

Herr Leverkus (Pfizer): Die PALOMA-1-Studie ist aus dem Nutzenbewertungsverfahren, aus dem Pool, herausgenommen worden. Von daher haben wir im Prinzip keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Therapieabbrüche.

Frau Dr. Müller: Sie würden jetzt dafür plädieren wie das IQWiG, primär die PALOMA-2-Studie heranzuziehen und keine – – Das ist sozusagen eine Änderung.

Herr Leverkus (Pfizer): Das hat das IQWiG ja auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, völlig überraschende Antwort. – Dann haben wir keine weiteren Leute mehr auf der Liste. – Herr Leverkus, möchten Sie? Das ist jetzt eine sportliche Herausforderung. Sie haben dreieinhalb Minuten, um die letzten eindreiviertel Stunden zusammenzufassen. Good luck.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, wir danken für die offene und konstruktive Diskussion. Ich darf abschließend die wichtigsten Punkte und unseren Standpunkt zusammenfassen.

Die Festlegung einer separaten zVT für prä- und perimenopausalen Patientin ist aus unserer Sicht nicht zwingend notwendig. Durch die verpflichtende Gabe von GnHA-Analoga sind alle Brustkrebspatienten funktional postmenopausal und die zVT für postmenopausale Frauen sollte zur Anwendung kommen. Dies wurde auch aus unserer Sicht aus der klinischen Behandlungspraxis bestätigt.

Die Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit stellt einen für die Patientinnen bedeutsamen, patientenrelevanten Endpunkt dar, dem auch die Fachgesellschaften zugestimmt haben. Wir bitten daher den G-BA, diesen Endpunkt anzuerkennen.

Wir haben in der Diskussion gehört, dass progressionsfreies Überleben gerade in der Erstliniensituation ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist. Von daher: Wenn Sie den anerkennen könnten, wäre das sicherlich sehr gut. Ist es nicht so, haben wir als Brücke zumindest eine Surrogatvalidierung vorgelegt, die zeigt, dass ein Einfluss auf das Overall Survival zu erwarten ist.

Abschließend bitten wir den G-BA, die hochwertige klinische Studie der PALOMA-3 im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Bisher floss der aus dieser Studie abzuleitende Patientenzusatznutzen nicht in die Gesamtbewertung ein.

Zusammengefasst sehen wir auf Basis des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung, der Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit sowie Vorteilen der Lebensqualität und patientenberichteter Schmerzsymptomatik in beiden Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen für Palbociclib.

Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Leverkus. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die sehr interessante und spannende Diskussion, die jetzt doch deutlich länger als geplant gedauert hat. Aber das ist eben bei der neuen Klasse sicherlich angezeigt und wichtig.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden uns jetzt zunächst mit der Frage PALOMA-3 zu beschäftigen haben und dann mit den daraus abzuleitenden Folgerungen, auch mit dem, was hier vorgetragen wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.47

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-141-z Palbociclib

Stand: November 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Palbociclib [zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet* Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung: - Für Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome - für das HER2/neu-positive Mammakarzinom - bei Chemotherapien: nach vorausgegangener Chemotherapie (Zweitlinientherapie)
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: - Operative Resektion - Strahlentherapie - Ovariektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	- Beschluss vom 22. Januar 2015 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin - Beschluss des G-BA über eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2012 - Beschluss vom 17. März 2011 über Empfehlungen zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs - Beschluss vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau. - Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig) - Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche.*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib L01XE33 Ibrance®	*Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:* Ibrance is indicated for the treatment of hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer: - in combination with an aromatase inhibitor; - in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy (see section 5.1). In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist.
Antiestrogene:	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. - Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line-Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex® ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen.
Aromatase-Inhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: - Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Letrozol L02BG04 Femara®	- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. - Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. - First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. - Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. - Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Aromatase-Inhibitoren (steroidal)	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	- adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. - Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: - zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteron-acetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - metastasierendes Mammakarzinom.
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	<u>Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom:</u> Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Monoklonale Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.
Zytostatika:	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: […] - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
5-Fluorouracil L01BC02 Fluorouracil-GRY®	– fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: […] soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.
Paclitaxel L01CD01 Bendatax®	Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist, BENDATAX indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit BENDATAX sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfactor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. [Weitere Indikationen: Adjuvante Therapie; HER2-überexprimierendes Mammakarzinom; nach Versagen einer Chemotherapie].
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®; Liposomal: Caelyx®, Myocet®	– Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: […] – Mammakarzinom. (FI Adrimedac®) – Caelyx® ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. – Myocet® in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 Riboepi®	– Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	– fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Mitomycin L01DC03 Urocin®	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: […] – Mammakarzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche: 1

Systematische Recherche: 1

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse 4

Cochrane Reviews 5

Systematische Reviews 7

Leitlinien 23

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 48

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 54

Literatur: 56

Anhang 59

Indikation für die Recherche:

‘’indicated for the treatment of hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer:
• in combination with an aromatase inhibitor;
• in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy
In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist.”

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Mammakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP.
Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen

Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 2424 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ABC	Advanced breast cancer
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AI	Aromataseinhibitoren
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
centA	Central Assessment
CI	Konfidenzintervall
CrI	credible confidence intervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DOR	Duration of Response
EMA	European Medicines Agency
ER	Östrogenrezeptor
EVE	Everolimus
EXE	Exemestan
FDA	Food and Drug Administration
f/up	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
GDG	Guideline development group
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GoR	Grade of Recommendation
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k. A	keine Angaben
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LL	Leitlinie
locA	Local assessment
LoE	Level of Evidence
MA	Megastrolacetat
MBC	Metastasierender Brustkrebs
mo	months
MPA	Medroxyprogesteronacetat

NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Pathomorphologische Diagnostik
PFS	Progresion free survival
PgR	Progesteronrezeptor
QoL	Quality of Life
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RFI	Rezidivfreies Intervall
RR	Relatives Risiko
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SAE	Serious adverse event
SR	Systematischer Review
TAM	Tamoxifen
TOR	Toremifen
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Failure
TTP	Time to Progression
VEGF	Vascular-endothelial-growth-factor
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2015 [6]. 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 – Eribulin (neues Anwendungsgebiet)	**Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014:** HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. *[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]* **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** <u>a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>b) Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist</u> Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:** ➔ Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
G-BA, 2014 [8]. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von	1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die

Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2012 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3) in Kraft getreten am 19. Juli 2012 zuletzt geändert am 20. November 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 6. Januar 2015 B1) in Kraft getreten am 7. Januar 2015	Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden. 1.6.1.2 Therapie bei metastasierten Erkrankungen Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.
G-BA, 2010 [9]. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau	**Fazit:** Die Expertengruppe kommt in ihrem Fazit zu der Empfehlung, dass der „Off-Label-Einsatz“ von Gemcitabin als Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom wegen des nicht gesicherten klinischen Nutzens nicht gerechtfertigt ist.
G-BA, 2015 [7]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zu acht Methoden der Stammzelltransplantation vom 19. März 2015	Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 folgenden Beschluss gefasst: I. Die Beratungen zur Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für folgenden Methoden werden eingestellt: ... • Autologe Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom bei Erwachsenen ...
G-BA, 2009 [5]. Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom	Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Cochrane Reviews

Mao C et al., 2012	1. Fragestellung To compare the efficacy and safety of toremifene (TOR) with tamoxifen (TAM)

[13]. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer.	in patients with advanced breast cancer.
	2. Methodik Population: women with a diagnosis of advanced breast cancer (histologically verified inoperable primary, metastatic, or recurrent breast cancer; measurable or evaluable disease according to WHO criteria) Intervention/Komparator: TOR with TAM, other therapies allowed as long as participants randomised to receive TOR or TAM, doses of TOR ranged from 40 to 240 mg/day, doses of TAM ranged from 20 to 40 mg/day Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Overall survival (OS) • Sekundäre Endpunkte: Objective response rate (ORR); time to progression (TTP); Adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until 1 July 2011, reference lists of relevant trials or reviews screened Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs/2061 patients, 1226 patients in the TOR group, 835 patients in the TAM group Subgroup analyses on the following: • effect of menopausal status on outcome measures; • effect of hormone receptor status on outcome measures; • effect of agent doses on outcome measures; • impact of line of treatment on outcome measures; and • impact of study quality on outcome measures. Heterogenität • Chi2 Test: Heterogenität bei $P < 0.10$ • I^2 Statistik: Heterogenität bei $I^2 > 50\%$ Sensitivity analysis with the following adjustments: • repeating the analysis excluding studies with high risk of bias; • repeating the analysis each time excluding a single study to determine the influence of the individual data set on the pooled results …. We also tested the robustness of the results by repeating the analysis using different measures of effect size (risk ratio, odds ratio etc) and different statistical models (fixed-effect and random-effects models). Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Assessment of reporting biases: Funnel plot
	3. Ergebnisdarstellung • median or mean age of patients: 60 to 65 years • five studies performed in post-menopausal women • one study performed in pre- or post-menopausal women • majority of patients either ER-positive or of unknown status • TOR or TAM was given as first-line treatment for advance breast cancer in

	six studies • in one study (Nomura 1993) line of treatment unclear due to absence of full report • dosage of TOR: 40 mg/day, 60mg/day, 200 mg/day or 240 mg/day • dosage of TAM: 20 mg/day, 30 mg/day or 40 mg/day • median length of follow up (reported in 3 studies: Gershanovich 1997; Pyrhonen 1997; Stenbygaard 1993: 20.5, 25.2, and 19months, respectively • most studies considered as “low or unclear risk” of bias: baseline characteristics homogeneous between treatment arms, outcomes objective indicators, relevant data reported completely, data analysis done in ITT manner <u>ORR, TTP und OS</u> • keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Wirksamkeitsendpunkten: ORR, TTP und OS • keine Subgruppenanalysen: … we could not divide the eligible studies into clinically relevant subgroups according to these factors to examine their effect on outcome measures. Thus, no subgroup analyses were actually conducted • The frequencies of most adverse events were also similar in the two groups, while headache seemed to occur less in the TOR group than in the TAM group (RR 0.14, 95% CI 0.03 to 0.74, P = 0.02). • There was no significant heterogeneity … • Sensitivity analysis did not alter the results.
	4. Fazit der Autoren TOR and TAM are equally effective and the safety profile of the former is at least not worse than the latter in the first-line treatment of patients with advanced breast cancer. Thus, TOR may serve as a reasonable alternative to TAM when anti-oestrogens are applicable but TAM is not the preferred choice for some reason. *5. Hinweise der FB Med:* • *HER-2 Status nicht thematisiert* • *meist Erstlinie* • *Toremifen nur first-line*
Wagner AD et al., 2012 [23]. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer (Review)	Die Ergebnisse dieses Cochrane Reviews sind in die Conclusions und Empfehlung zur Therapie mit Biologika der KCE Leitlinie eingeflossen und werden somit hier nicht nochmal aufgeführt (siehe Wildiers H et al., 2013).

Systematische Reviews

Bachelot T et al., 2014 [2]. Comparative efficacy	1. Fragestellung This network analysis was conducted to compare the efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant in patients with advanced breast cancer who are

of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/ recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis	eligible for further endocrine therapies.
	2. Methodik Population: patients with advanced breast cancer who are eligible for further endocrine therapies Intervention: Everolimus plus Exemestane Komparator: Fulvestrant Endpunkte: PFS und TTP Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): in 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: assessment for quality based on seven items (appropriate randomization; adequate concealment of treatment allocation; groups similar at the onset of the study in terms of prognostic factors, care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation; unexpected imbalances in dropouts between groups; evidence to suggest that more outcomes were measured than reported; intent-to-treat analysis; and appropriate methods used to account for missing data)
	3. Ergebnisdarstellung • 7 studies identified that could be used in a network analysis • 6 used to form the basis of a network analysis, the seventh used as an alternative for an additional sensitivity analysis BOLERO 2 (doppelblind) 4. Baselga J, et al. (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 366(6):520–529. 7. Piccart M, et al. (2012) Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. Presented at CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 4–8 December 2012. Poster P6-04-02 CONFIRM (doppelblind) 9. Di Leo A, et al. (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 28(30):4594–4600. EFECT (doppelblind) 8. Chia S, et al. (2008) Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 26(10):1664–1670. Parideans et al. (offen)

	15. Paridaens RJ, et al. (2008) Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 26(30): 4883–4890. SoFEA (doppelblind) Johnston SR, et al. (2013) Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 14(10):989–998. 18. Fulvestrant with or without anastrozole or exemestane alone in treating postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer (2013). http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00253422?term=sofea&rank=1. Accessed 25 Oct 2013 TAMRAD (doppelblind) 19. Bachelot T, et al. (2012) Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECOstudy. J Clin Oncol 30(22):2718–2724. Howell et al. (doppelblind) 14. Howell A, et al. (2004) Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 22(9):1605–1613. – Fulvestrantdosierung 250mg/Monat nicht zulassungskonform

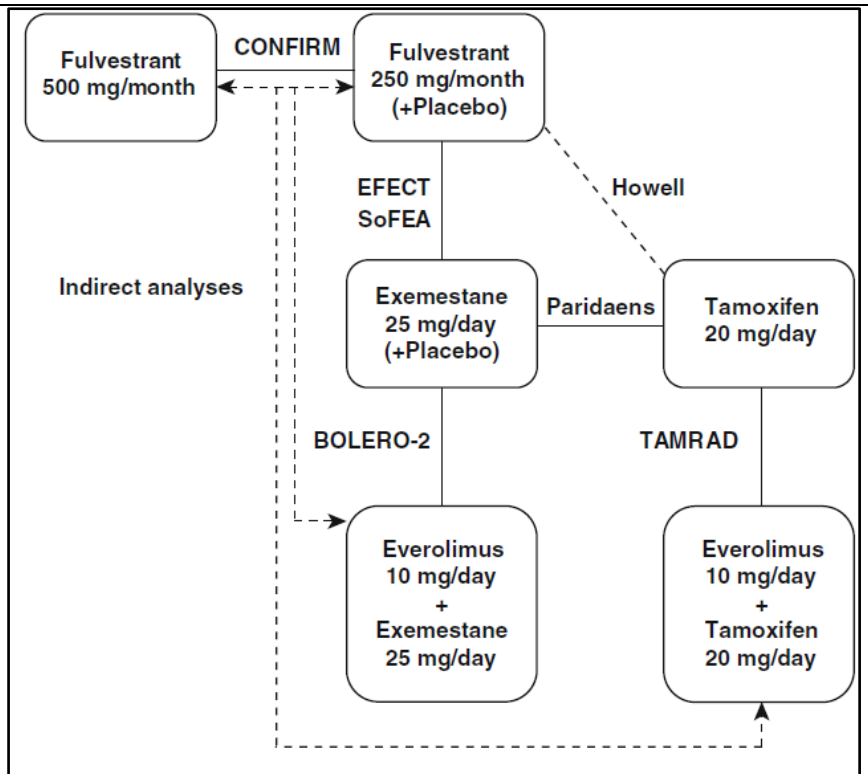


Fig. 1 Network of trials used to perform the analysis

In the primary analysis, the results suggest that everolimus plus exemestane is more efficacious for PFS/TTP than both fulvestrant 250 (HR = 0.47; 95 % CrI 0.38–0.58) and 500 mg (HR = 0.59; 95 % CrI 0.45–0.77)

Prior aromatase inhibitor therapy

- based on local assessment of PFS from BOLERO-2
- everolimus plus exemestane more efficacious for PFS/TTP than fulvestrant 250 and 500 mg (HR = 0.47; 95 % CrI 0.38–0.58 and HR = 0.55; 95 % CrI 0.40–0.76, respectively)
- centrally reviewed PFS data of BOLERO-2 did not substantially change the results: everolimus plus exemestane remained more efficacious for PFS/TTP than fulvestrant 250 and 500 mg

4. Fazit der Autoren

These results suggest that everolimus plus exemestane may be more efficacious than fulvestrant in patients with advanced breast cancer who progress on or after adjuvant or first-line therapy with a nonsteroidal aromatase inhibitor.

5. Anmerkungen FBMed

- *Research was funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation (pU für Everolimus).*
- *Conflict of interests TB: Advisor for Novartis Pharmaceuticals Corporation, received research support and speaker honoraria from Novartis. RMcC: Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation. SD: Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation. JG: Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation. DV:*

	Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation. KF: Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation. JZ: Employee of Novartis Pharmaceuticals Corporation. GJ: Advisor for Novartis Pharmaceuticals Corporation, received research support and speaker honoraria from Novartis. • *Suche und Auswahl der Literatur nicht vollständig transparent, Ergebnis der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien liegt nicht vor* • *Empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg* • *Everolimus nur in Kombination mit Exemestan zugelassen* • *Endpunkte PFS/TTP nicht per se patientenrelevant*
Gong DD et al., 2014 [10]. Fulvestrant 250mg versus Anastrozole 1 mg in the Treatment of Advanced Breast Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	1. Fragestellung This meta-analysis was designed to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant 250mg with anastrozole 1mg in postmenopausal women with advanced breast cancer
	2. Methodik Population: postmenopausal women with advanced breast cancer Intervention: Fulvestrant 250mg Komparator: Anastrozole 1mg Endpunkte: TTF, TTP, DOR Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Electronic literature databases (Cochrane Library, Medline, and Embase) were searched for randomized controlled trials (RCTs) published prior to August 2013. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Four RCTs covering 1,226 patients (fulvestrant, n=621; anastrozole, n=605) were included in the meta-analysis. Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of each study was assessed in accordance with the guidelines in the Cochrane reviewers' handbook. All studies ranked LoE: B Heterogeneity of effect sizes across studies was assessed by using the Cochrane Q statistic and the I^2 statistic.
	3. Ergebnisdarstellung • Fulvestrant increased the DOR compared to anastrozole (HR =1.31, 95% confidence interval [CI] 1.13–1.51). • There was no statistically significant difference between fulvestrant and anastrozole in terms of TTF, complete response, and partial response. • As for safety, there was no statistical significance between the two groups for common adverse events.
	4. Fazit der Autoren: Fulvestrant 250mg is as effective and well-tolerated as anastrozole 1mg treatment for advanced breast cancer in postmenopausal

	women whose disease progressed after prior endocrine treatment. Thus, fulvestrant may serve as a reasonable alternative to anastrozole when resistance is experienced in breast cancer cases.
	
	5. Hinweise durch Autoren
	• Heterogeneity in the design and modes of treatment used in each study→ more patients in the fulvestrant group (32%) than in the anastrozole group (24%) had undergone two previous rounds of chemotherapy, potentially giving those patients in the fulvestrant 250 mg group a worse prognosis. Limited number of eligible trials is not enough to perform further subgroup analysis, such as based on ER and/or PgR analysis.
	• All of the included trials were classified as having low or moderate risk of bias according to the methodological quality assessment
	• Potential publication bias was assessed by both Begg's rank correlation test (Begg and Mazumdar, 1994) and Egger's linear regression test (Egger et al., 1997) with p<0.10 indicating statistical significance
	
	6. Anmerkung FBMed
	• k. A. zu Funding oder CoI
	• Folgende zwei Studien sind auch im systematischen Review von Al-Mubarak M et al., 2013 enthalten:
	  o Howell et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20(16):3396–403.
	  o Osborne et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20(16):3386–95.

Al-Mubarak M et al., 2013 [1]. Fulvestrant for advanced breast cancer: A meta-analysis.	1. Fragestellung The objectives were to assess the relative efficacy and toxicity of fulvestrant compared to other endocrine therapy options.
	2. Methodik Population: postmenopausal women with inoperable locally advanced or metastatic breast cancer Intervention: fulvestrant-based therapy Komparator: Non-fulvestrant-based endocrine therapy regimen Endpunkte: TTP, PFS, SAEs Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematic literature search 2005–2011; databases: MEDLINE (host: OVID); EMBASE (host: OVID); American Society of Clinical Oncology Annual Meetings, 2005–2011; and San Antonio Breast Cancer Symposium Annual Meetings, 2005–2011; Reference lists of eligible studies Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Therefore, 9 reports comprising 8 randomized trials were eligible for analysis

Table 1
Study characteristics.

Study	Treatment group	Control group	Dosing regimen of fulvestrant[a]	Number of patients	Age range (years)	Percentage who received adjuvant endocrine therapy	Line of treatment	Percentage in 1st line	Efficacy endpoint	Median TTP/PFSin treatment and control groups (months)
Howell et al.[4]	Fulvestrant	Anastrozole	Low dose	451	33–89	53.2%	1st/2nd[c]	43.5%	TTP	5.5 vs 5.1
Osborne et al.[5]	Fulvestrant	Anastrozole	Low dose	400	33–94	59.5%	1st/2nd[c]	48.3%	TTP	5.4 vs 3.4
Howell et al.[6]	Fulvestrant	Tamoxifen	Low dose	587	43–93	23.3%	1st	100%	TTP	6.8 vs 8.3
Chia et al.[8]	Fulvestrant	Exemestane	Loading dose	693	32–91	60.0%	1st/2nd/3rd[d]	12.3%	TTP	3.7 vs 3.7
Robertson et al.[23]	Fulvestrant	Anastrozole	High dose	205	40–89	25.4%	1st	100%	TTP[b]	23.4 vs 13.1
Johnston et al.[9]	Fulvestrant	Exemestane	Loading dose	480	57–75	70.0%	1st/2nd[e]	19.2%	PFS	4.8 vs 3.4
Bergh et al.[10]	Fulvestrant + anastrozole	Anastrozole	Loading dose	514	33–90	67.7%	1st	100%	TTP	10.8 vs 10.2
Mehta et al.[11]	Fulvestrant + anastrozole	Anastrozole	Loading dose	707	27–92	40.3%	1st	100%	PFS	15 vs 13.5

TTP, time to progression; PFS, progression free survival.
[a] Low dose is 250 mg IM monthly. Loading dose is 500 mg on day 0, 250 mg on days 14, 28 and 250 mg every 28 days. High dose is 500 mg on day 0, 14, 28 and then every 28 days.
[b] TTP was a secondary endpoint. The primary end point was clinical benefit rate.
[c] Relapsed/progressed during adjuvant endocrine therapy or first line endocrine therapy for advanced disease (predominantly tamoxifen).
[d] Relapsed/progressed during (or within 6 months of) adjuvant non-steroidal aromatase inhibitor or during nonsteroidal aromatase inhibitor treatment for advanced disease.
[e] Relapsed/progressed on non-steroidal aromatase inhibitor treatment given as either adjuvant therapy for at least 12 months or first line therapy for advance disease for at least 6 months.

Qualitätsbewertung der Studien: k. A.

3. Ergebnisdarstellung

Wirksamkeit:

When all studies were pooled, there was no significant difference between the fulvestrant and control groups.

This estimate was not significantly different when assessed separately for studies of fulvestrant monotherapy and those where fulvestrant was given in addition to AI.

There appeared to be a difference in the effect of fulvestrant monotherapy on TTP depending on whether it was compared to AI or tamoxifen. Comparison to AI (5 studies) showed a modest improvement in TTP (HR: 0.93, 95% CI 0.84–1.02), while comparison to tamoxifen (1 study) showed a detrimental effect (HR: 1.18, 95% CI 0.97–1.44, subgroup difference p = 0.03).

Meta-regression showed that when compared to AI, fulvestrant monotherapy was associated with lower hazards for TTP if used in patients with limited exposure to adjuvant endocrine therapy (p for trend <0.001), in those receiving treatment in the first line setting for advanced breast cancer (p for trend <0.001) and when higher doses of fulvestrant were used (p for trend <0.001).

Sicherheit:

Data on the SAEs were available from 6 studies. For studies of fulvestrant monotherapy, there was no difference in SAEs between the fulvestrant and controls groups.

For studies of fulvestrant and AI versus AI alone, there was a non-significant association for higher SAEs with the fulvestrant group.

Subgroup analyses showed that rates of SAEs were no different based on line of therapy, the control group or the dose of fulvestrant.

Same non-significant results for treatment discontinuation (also in subgroups) between the groups.

Fulvestrant monotherapy was associated with significantly less arthralgia (OR: 0.73, 95%CI 0.57-0.95, p = 0.02).

The addition of fulvestrant to AI was not associated with improved TTP, but led to increased toxicity.

	4. Fazit der Autoren:
	
	In unselected patients, fulvestrant monotherapy is associated with similar efficacy, but reduced arthralgia compared with other endocrine therapy options. Use of high dose fulvestrant monotherapy in first line or in patients with limited prior exposure to adjuvant endocrine therapy may delay progression compared with AI.
	
	5. Anmerkung FBMed
	• CoI: E. Amir has served as a consultant for and has received honoraria from AstraZeneca. All remaining authors have declared no conflicts of interest.
	• Folgende zwei Studien sind auch im systematischen Review von Gong DD et al., 2014 enthalten:
	  ○ Howell et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20(16):3396–403.
	  ○ Osborne et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20(16):3386–95.

Cope S et al., 2013 [4]. Progression-Free Survival with Fulvestrant 500mg and Alternative Endocrine Therapies as Second-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis with Parametric Survival Models.	1. Fragestellung To estimate the expected PFS for fulvestrant 500 mg versus alternative hormonal therapies for postmenopausal women with advanced breast cancer who relapsed previously by means of a network meta-analysis of currently available randomized controlled trials using alternative underlying survival functions.
	2. Methodik Population: Postmenopausal ER+ advanced breast cancer (stage III or IV) who relapsed on prior endocrine therapy. Intervention/Komparator: fulvestrant 500 mg, letrozole, anastrozole, exemestane, and megestrol acetate vs. Placebo or one of the regimens (Hinweis: Comparisons of the same intervention with different background treatments were excluded) Endpunkte: PFS, TTP Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): in January 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs with fulvestrant 500mg (n=3), fulvestrant 250mg (n=5), fulvestrant 250mg loading dose (n=3), anastrozole 1mg (n=3), megestrol acetate (n=4), letrozole 2.5mg (n=3), letrozole 0.5mg (n=3), and exemestane (n=2) Qualitätsbewertung der Studien: im Methodenteil nicht beschrieben
	3. Ergebnisdarstellung • studies were of high quality, although some potential limitations were identified in terms of blinding for 3 studies, most studies phase III, some phase II studies also included (siehe auch “Table 1” im Anhang)

- generalizability of results may be limited to North America and Europe

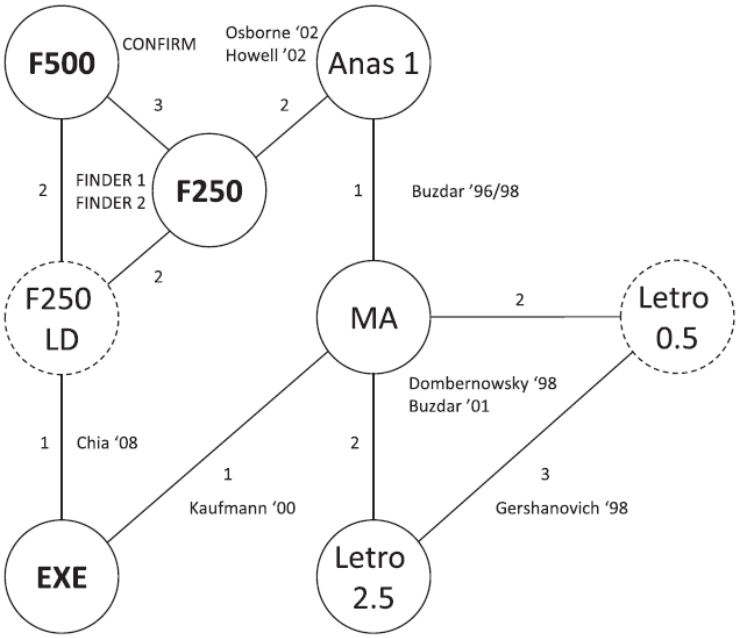


Fig. 2 – Network of randomized controlled trials. ANAS1, anastrozole 1 mg; EXE, exemestane 1 mg; F250, fulvestrant 250 mg; F250LD, fulvestrant 250 mg loading dose; F500, fulvestrant 500 mg; LETRO 0.5, letrozole 0.5 mg; LETRO2.5, letrozole 2.5 mg; MA, megestrol acetate 160 mg OD or 40 mg QID; OD, once daily; QID, four times daily. *Data for F250 LD and Letro 0.5 were included in the current network meta-analysis, but results are not presented for these treatments as they do not reflect approved doses.

The log-normal distribution provided the best fit, suggesting that the proportional hazard assumption was not valid. Based on the difference in expected PFS, it was found that fulvestrant 500mg is more efficacious than fulvestrant 250mg, megestrol acetate, and anastrozole (-5.73 months; 95% CrI:-10.67,-1.67).

Expected PFS for fulvestrant 500mg ranged from 10.87 (95% CrI 9.21, 13.07) to 17.02 (95% CrI 13.33, 22.02) months for the Weibull versus log-logistic distribution.

4. Fazit der Autoren

Fulvestrant 500 mg is expected to be more efficacious than fulvestrant 250 mg, megestrol acetate, and anastrozole 1 mg and at least as efficacious as exemestane and letrozole 2.5 mg in terms of PFS among postmenopausal women with advanced breast cancer after failure on endocrine therapy. The findings were not sensitive to the distribution, although the expected PFS varied substantially, emphasizing the importance of performing sensitivity analyses.

5. Anmerkung FBMed

- *The research conducted in this analysis was commissioned by AstraZeneca. The MAPI Consultancy authors received compensation fees for services in relation to conducting the research and preparing the article. Source of financial support: This study was funded by Astra- Zeneca (Macclesfield, UK)*

	(pU für Fulvestrant) • *In addition, study documents for fulvestrant were made available by AstraZeneca* • *Empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg* • *Megestrolacetat in der pallitiven Therapiesituation zugelassen* • *Allen eingeschlossenen Studien untersuchten Therapiearme mit Dosierungen und/oder Wirkstoffen außerhalb der Zulassung.* • *Endpunkte PFS/TTP nicht per se patientenrelevant*
Belfiglio M et al., 2012 [3]. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer.	1. Fragestellung The aim of this work is to compare OS, TTP, and ORR in patients with MBC receiving docetaxel alone or docetaxel in combination with other chemotherapeutic agents using a formal meta-analysis
	2. Methodik Population: participants with metastatic breast cancer. Intervention: docetaxel alone Komparator: docetaxel in combination with other chemotherapeutic agent Endpunkte: OS, TTP, ORR, and toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from January 2000, to December 2010 in Medline, Cochrane Central, EmBase, and Cancer Lit, and conference proceedings Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): three trials enrolled 1,313 patients: 654 of them received docetaxel combinations and 659 docetaxel as a single agent. . … All the selected studies enrolled patients pretreated with anthracyclines in different settings (i.e., adjuvant, neoadjuvant, or metastatic). *Hinweis:* In einer Studie →Prior hormonal treatment and/ or one regimen of chemotherapy for metastatic disease were acceptable In den beiden anderen Studien→ Anthracycline-pretreated metastatic breast cancer bzw. Anthracycline pretreated in the neoadjuvant/adjuvant setting/No previous chemotherapy for metastatic breast cancer Heterogeneity between studies was assessed with the Cochran's Q and the I^2 statistics Qualitätsbewertung der Studien: Based on current standards, the quality of the included studies was suboptimal. Allocation concealment was adequately described in two of the three studies and unclear in the remainder. All the studies adequately described blinding of outcome assessors and the others domains. One of these was interrupted earlier.
	3. Ergebnisdarstellung • No significant benefit in OS was found with a chemotherapy agent plus docetaxel compared with docetaxel alone. Heterogeneity among the studies

	in this analysis was moderate (I^2= 57%). • A significant reduction in risk ratio was found in TTP with chemotherapy agent plus docetaxel compared with docetaxel alone (RR: 0.66, 0.58–0.74; P < 0.0001). Heterogeneity was not significant among studies in this analysis. • Regarding ORR, polychemotherapy did not increase the probability of response as compared with docetaxel alone. Heterogeneity in this analysis was moderate (I^2= 61%). • Toxizität: docetaxel alone is associated with a lower incidence of grade 3 neutropenic fever, nausea, neutropenia, diarrhea, and stomatitis, although only for diarrhea and stomatitis, the results have statistical significance (diarrhea, RR: 2.51, 1.45–4.34; P = 0.011; stomatitis, RR: 5.62, 2.16–14.63; P = 0.0004). Heterogeneity among the studies in this analysis was not significant regarding diarrhea and moderate relative to stomatitis I^2 = 45%).
	4. Fazit der Autoren: In conclusion, combination chemotherapy regimens with docetaxel versus single-agent docetaxel show a statistically significant advantage for TTP, but not for OS and ORR in women with MBC, but they also produce more toxicity in terms of diarrhea and stomatitis. The results and limitations of this review confirm that it seems unlikely that any single agent or combination regimen will emerge as superior in all patients with MBC, most probably due to the highly heterogeneous nature of this disease. 6. Anmerkung FBMed: • CoI: None of the authors has any potential financial conflict of interest related to this manuscript.
Graham J et al., 2016 [11]. Clinical predictors of benefit from fulvestrant in advanced breast cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung Beyond the ER, a common marker predictive of benefit from all endocrine therapies, additional biological or clinical markers have not been identified to predict for a higher benefit from fulvestrant. In an attempt to further investigate this question, we conduct a meta-analysis of different sub-groups of patients from RCTs comparing fulvestrant or its combination with an aromatase inhibitor to either aromatase inhibitor or tamoxifen alone.
	2. Methodik Population: women with inoperable locally advanced or metastatic breast cancer Intervention: Fulvestrant oder Kombination Fulvestrant mit Anastrozol Komparator: Anastrozol oder Exemestan Endpunkte: TTP und PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): A comprehensive search of MEDLINE, EMBASE, and COCHRANE databases from the inception to May 2015

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs / N=2.382 patients (Experimental: n=1.190; Control: n=1.192). Only the studies reporting HRs for predefined sub-groups were included. Studiencharakteristika siehe Anhang Bergh J et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:1919–25. Chia S et al. Doubleblind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008;26:1664–70. Johnston SR et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:989–98. Mehta RS et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. New Engl J Med 2012;367:435–44. Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias mittels Cochrane collaboration's tool. Chi² statistics was used to measure the difference between subgroups and evidence of heterogeneity among studies was assessed using I² statistics. Subgruppenanalysen • Age: >65 versus ≤ 65 • Visceral Metastasis: yes / no • Time to recurrence: >5 years versus ≤ 5 years • HER2: Overexpressed versus normal Ein CoI liegt laut Autoren nicht vor.
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: None of the included studies had major flaws in assessment of their risk of bias. A common caveat however was the expected absence of blinded intervention. Studiencharakteristika: siehe Anhang Ergebnisse Subgruppenanalyse: siehe Anhang The fulvestrant containing arm was found to be significantly better in terms of TTP/PFS in 3 sub-groups: • Age >65 years (HR 0.86, 95% CI 0.75–0.99), • visceral metastasis present (HR 0.85, 95% CI 0.77–0.95), and • time to recurrence >5 years (HR 0.80, 95% CI 0.66–0.96), whereas TTP/PFS didn't favor either arms in the sub- groups of age <65 years, non-visceral metastases, and time to recurrence <5 years. Similarly, both HER2 overexpressed and HER2 normal tumors did not show significant difference between the arms.

Fulvestrant was associated with statistically significant (?) greater benefit in patients with visceral metastasis (HR 0.85 vs 1.02 for no visceral disease, p for difference = 0.05) and in those patients with a time to recurrence >5 years (HR 0.80 vs 1.09 for recurrence ≤5 years, p for difference = 0.02). There was no apparent difference in benefit based on age >65 years or HER2/neu status.

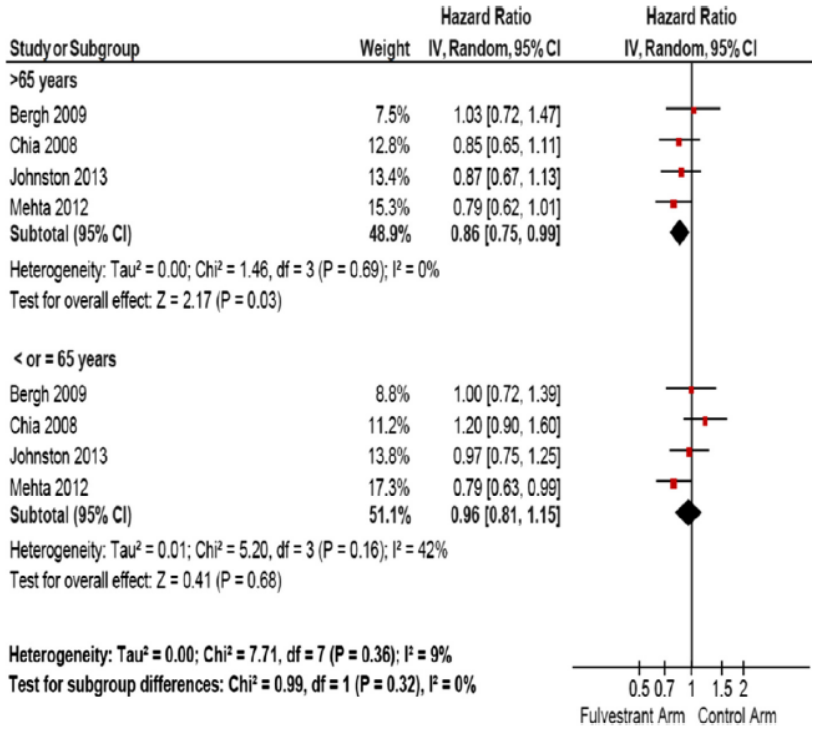


Fig. 2A. Pooled subgroup analysis for TTP/PFS based on age.

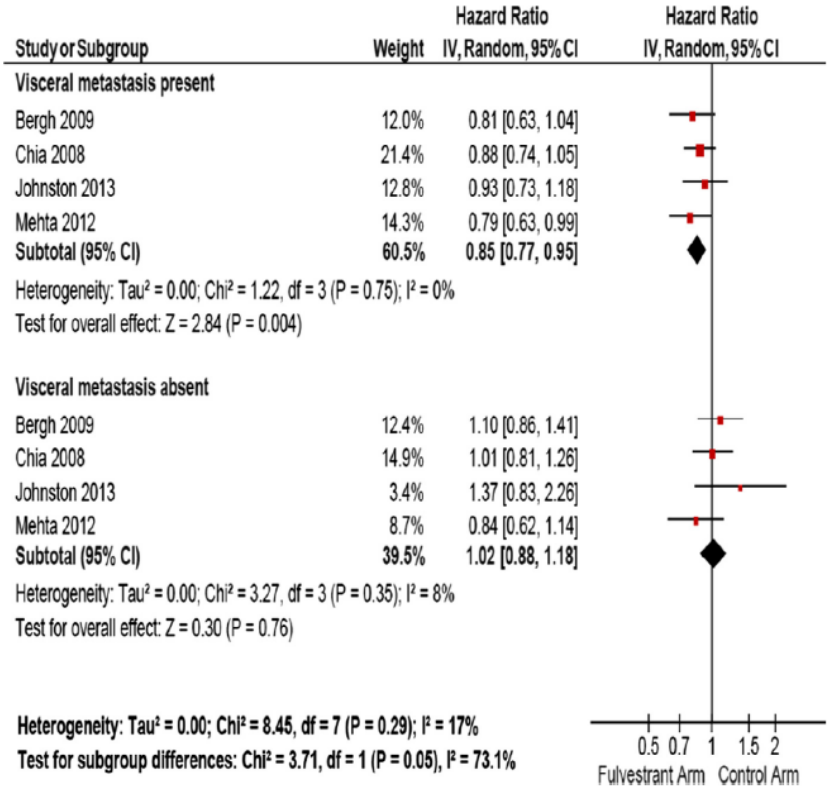


Fig. 2B. Pooled subgroup analysis for TTP/PFS based on visceral metastases.

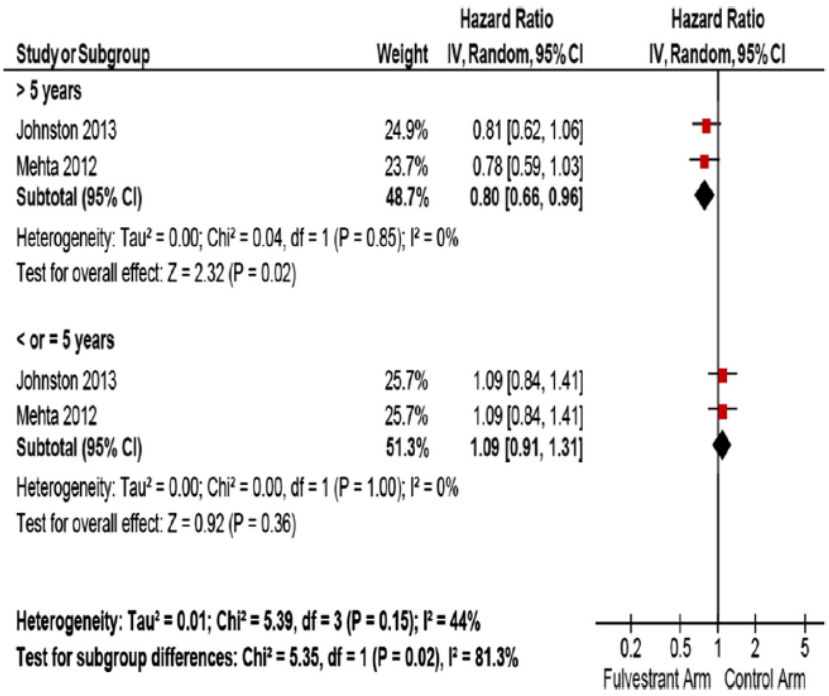


Fig. 2C. Pooled subgroup analysis for TTP/PFS based on time to recurrence.

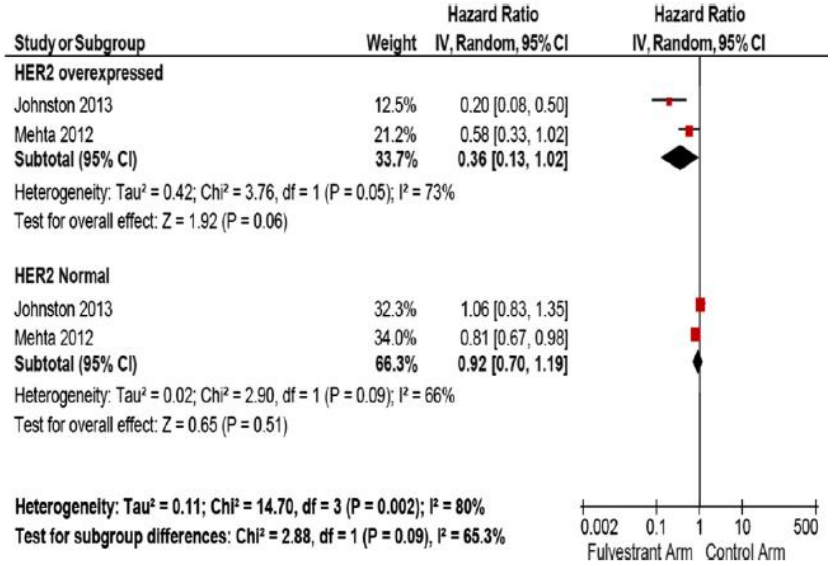


Fig. 2D. Pooled subgroup analysis for TTP/PFS based on HER2 status.

4. Fazit der Autoren:

[…] among patients with advanced ER positive breast cancer, treatment with fulvestrant is associated with improved outcomes for women with visceral metastases and longer time to cancer recurrence compared to non-visceral metastasis and shorter time (<5 years) to cancer recurrence, respectively.

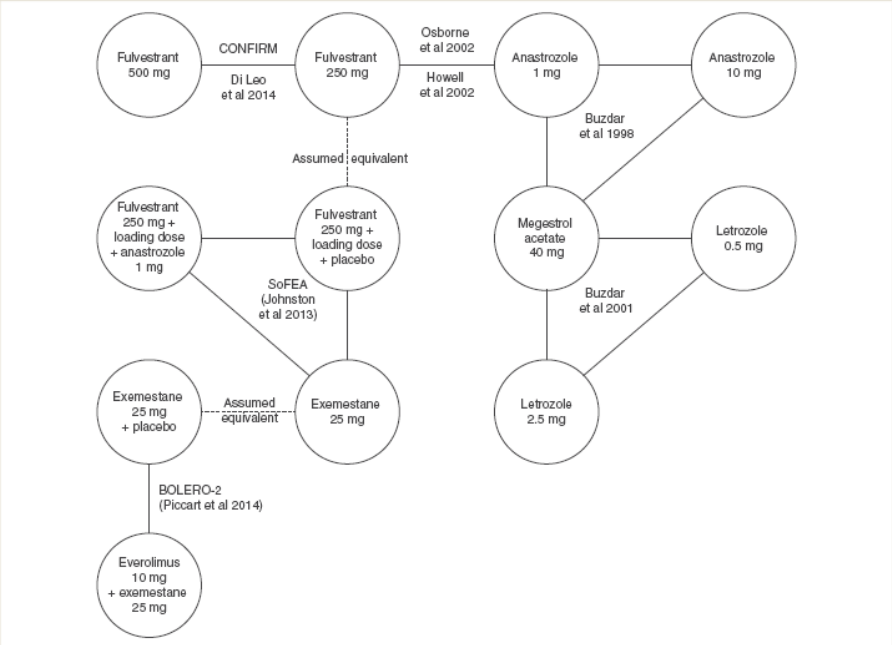
5. Anmerkung FBMed:

- Hohe Heterogenität in den Subgruppen HER2 overexpressed bzw. HER2 normal (siehe Fig. 2D)
- Therapielinien sind für Chia et al. 2008 und Johnston et al. 2013 nicht separat voneinander dargestellt.

Telford et al., 2016 [22]. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy.	1. Fragestellung to compare the overall survival (OS) with fulvestrant 500 mg versus alternative treatment for estrogen receptor-positive advanced breast cancer following endocrine therapy failure.
	2. Methodik Fixed-effect NMA of HRs and a Bayesian approach that involved formal combination of a prior probability distribution that reflects a vague/uninformative previous belief of the possible values of the pooled relative effects, with a likelihood distribution of the pooled effect based on the observed data in the different studies to obtain a posterior distribution of the pooled relative effect. The model parameters were estimated using Markov chain Monte Carlo techniques with WinBUGS, version 1.4.1.16 Population: postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer and documented ER-positive status with progression or relapse after first-line hormonal therapy. Intervention/Komparator: fulvestrant 500 mg vs. alternative hormonal therapies Subgruppen: Three patient population scenarios were included in the analysis based on the prior treatment of patients entering each study. The overall (basecase) population included patients previously treated with AO or AI therapy. The comparators of interest were anastrozole 1 mg, letrozole 2.5 mg, fulvestrant 250 mg, exemestane 25 mg, megestrol acetate 40 mg, and everolimus 10 mg plus exemestane 25 mg. Because second-line hormonal treatment varies depending on the first-line treatment, 2 subgroups were also investigated. A post-AO (following an AO) subgroup network compared fulvestrant 500 mg with anastrozole 1 mg, letrozole 2.5 mg, fulvestrant 250 mg, and megestrol acetate 40 mg. A post-AI (following an AI) subgroup network compared fulvestrant 500 mg with fulvestrant 250 mg, exemestane 25 mg, and everolimus 10 mg plus exemestane 25 mg. Endpunkt: OS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): From the systematic literature review, 7 relevant phase III studies that had reported OS data were identified and included in the analysis. Qualität der Studien: each potential study identified was independently evaluated by 2 reviewers to ensure its relevance against the pre-determined criteria. → keine weiteren Angaben.
	3. Ergebnisdarstellung (*siehe auch figure 1*)

- In the overall analysis, the HRs suggested improved OS for fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg and megestrol acetate 40 mg, and numerically favorable differences with fulvestrant 500 mg versus other comparators.
- In the anti-estrogen subgroup, the HRs suggested improved OS for fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg and megestrol acetate 40 mg; numerical differences in the HRs were seen versus anastrozole 1 mg and letrozole 2.5 mg.
- In the aromatase inhibitor subgroup, the HRs for OS numerically favored fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg and exemestane 25 mg.

Figure 1 The Network of Trials Included in the OS NMA



Abbreviations: BOLERO = Breast cancer trials of OraL EveROlimus; CONFIRM = Comparison of Faslodex in Recurrent Metastatic Breast Cancer; NMA = network meta-analysis; OS = overall survival; SoFEA = Study of Faslodex with or without concomitant Arimidex vs. Exemestane following progression on nonsteroidal Aromatase inhibitors.
Data Sources: Di Leo et al,[7] Osborne et al,[19] Howell et al,[20] Buzdar et al,[17,18] Johnston et al,[21] and Piccart et al[22]

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: *The findings from our NMA of randomized clinical trial data suggest that fulvestrant 500 mg might provide improved OS compared with fulvestrant 250 mg and megestrol acetate 40 mg for the treatment of postmenopausal, ER-positive ABC following failure on prior endocrine therapy. Although the OS efficacy versus other comparators (everolimus 10 mg plus exemestane 25 mg [for overall evidence network], anastrozole 1 mg, exemestane 25 mg, and letrozole 2.5 mg) is numerically favorable or similar (in the case of everolimus 10 mg plus exemestane 25 mg within the post-AI network), additional studies are required to draw formal conclusions. However, these results add to the evidence base that can guide treatment decisions in this patient population.*

5. Hinweise durch FB Med

- A key limitation → indirect nature of the evidence governed by the degrees of separation in the evidence network, such that the comparative estimates of fulvestrant 500 mg with other treatments were connected through the

	fulvestrant 250 mg comparator. • assumptions have been made regarding the equivalence of treatment arms to bridge trials

Leitlinien

NCCN, 2016 [14]. Breast Cancer Version 2.2016	Fragestellung • nicht spezifiziert Update of the NCCN Guidelines for Breast Cancer from Version 1.2016
	Methodik: Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert - Angaben zu CoI in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 06/2014 und 06/2015 GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert. **NCCN Categories of Evidence and Consensus** **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. **All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**
	<u>Endocrine Therapy</u> *Endocrine Therapy*: Neoadjuvant endocrine therapy alone may be offered to those with strongly hormone receptor-positive tumors.[304-311] According to the NCCN Panel, the endocrine therapy options include an aromatase inhibitor (with ovarian suppression for premenopausal women) or tamoxifen. The preferred endocrine therapy option for postmenopausal women is an aromatase inhibitor. <u>Endocrine Therapy for recurrent or stage IV disease</u> Postmenopausal Patients • Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) • Steroidal aromatase inactivator (exemestane) • Exemestane + everolismus[1]

	• Palbociclib + letrozole[2] • Palbociclib + fulvestrant (category 1)[3] • Fulestrant[4] • Tamoxifen or toremifene • Megestrol acetate • Fluoxymesterone • Ethinyl estradiol [1] A combination of exemestane with everolimus can be considered for patients who meet the eligibility criteria for BOLERO-2 (progressed within 12 mo or on no-steroidal AI, or any time on tamoxifen). [2] Palbociclib in combination with letrozole may be considered as a treatment option for first-line therapy for postmenopausal patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer. [3] For postmenopausal women or for premenopausal women receiving ovarian suppression with an LHRH agonist, with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that has progressed on endocrine therapy. [4] A single study (S0226) in women with hormone-receptor positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression. Subset analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole. Algorithmus: systemic treatment of recurrent or stage IV disease [BINV-20] siehe Anhang
NICE, 2014 [15]. Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment Issued: February 2009 last modified: July 2014. NICE (CG81) ***<u>Hinweis</u>***: Die Empfehlungen der LL (vorherige Version aus 2009) wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Die nächste Überarbeitung ist für 2015 geplant. Daher werden die	Fragestellung What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf fomal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ Suchzeitraum der Literaturrecherche: Aktualisierung ab 30.06.2008
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Systemic disease-modifying therapy** *Recommendations* 1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt.	1.3.2	Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]
	1.3.3	For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]
	Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus.	
	Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006). Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.	
	Endocrine Therapy *Recommendations*	
	1.3.4	Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to: • postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy • postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]
	Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).	
	1.3.5	Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]
	1.3.6	Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]
	Qualifying statement: These recommendations are based on one moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal	

		endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.	
		Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts. Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 98(18): 1285–1291. Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFECT. J Clin Oncol 26: 1664–1670. Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast Cancer Res Treat 105(1): 19–29. Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. Breast Cancer Res Treat 106: 97–103. Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifine as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone. Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain. Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 104: 236–239 – nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben) Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine	

therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall urvival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

Chemotherapy

1.3.8 On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]

1.3.9 Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity. [2009]

1.3.10 For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior

anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic

	chemotherapy should be offered in the following sequence: • first line: single-agent docetaxel • second line: single-agent vinorelbine or capecitabine • third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as secondline *treatment). [2009]* 1.3.11 Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate [4]. [2009] **Supportive care** 1.4.1 Healthcare professionals involved in the care of patients with advanced breast cancer should ensure that the organisation and provision of supportive care services comply with the recommendations made in Improving outcomes in breast cancer: manual update (NICE cancer service guidance [2002]) and Improving supportive and palliative care for adults with cancer (NICE cancer service guidance [2004]), in particular the following two recommendations: • 'Assessment and discussion of patients' needs for physical, psychological, social, spiritual and financial support should be undertaken at key points (such as diagnosis; at commencement, during, and at the end of treatment; at relapse; and when death is approaching).' • 'Mechanisms should be developed to promote continuity of care, which might include the nomination of a person to take on the role of "key worker" for individual patients.' [2009]
Partridge AH et al., 2014 [20]. Chemo- and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline	This American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline provides recommendations, with comprehensive review and analyses of the relevant literature for each recommendation. At annual intervals, the Update Committee Co-Chairs and two Committee members designated by the Co-Chairs will determine the need for revisions to the guideline based on an examination of current literature. To identify optimal chemo- and targeted therapy for women with human epidermal growth factor 2 (HER2)-negative (or unknown) advanced breast cancer.
	Methodik Target Population Women with advanced breast cancer (locally advanced/ nonresectable or metastatic disease treated with noncurative intent). HER2-negative status is not an eligibility criterion for the systematic review, and for many patients in the trials reviewed, HER2 status was not given. An Expert Panel was convened to develop clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature. Literature search: MEDLINE (Ovid):2009 through to May 2013 for first-line trials; 1993 through to May 2013 for second-line trials. The Cochrane Library: 2009 through to current. Graue Literatur: annual meeting proceedings of ASCO (2012, 2013), San

Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2011, 2012)

The primary outcome measures of interest included overall survival, progression-free survival, overall response, Clinical Benefit Rate, quality of life, and/or adverse events.

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition

High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Study Quality Assessment
Study quality was formally assessed for the studies identified. For the ASCO quality assessment, design aspects related to the individual study quality were assessed by one reviewer and included factors such as blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, funding sources, etc. The risk of bias is assessed as “low,” “intermediate,” or “high” for the identified evidence.

Author’s disclosure of potential conflict of interest available

Recommendations

[1] Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard first-line treatment for patients with hormone receptor–positive advanced/metastatic breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance.

A. The main benefit is less toxicity and better quality of life for the patient associated with endocrine therapy compared with chemotherapy (**potential benefit: high**). The harm is that metastatic disease could progress rapidly and prove fatal if there is no response, but the risk of this is low (**potential harm: low**).
B. The quality of the evidence is intermediate, and is based on the NCCC systematic review.
C. The strength of this recommendation is strong and is supported by the evidence and expert consensus.
● *Qualifying statement: It should be noted that the basis for this recommendation is the relative likelihood of response to chemotherapy versus endocrine therapy and not the rapidity of response, for which there are no good data*

[2] Sequential single-agent chemotherapy rather than combination therapy should be offered, although combination regimens may be considered for immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy.

A. The benefit is less toxicity and better quality of life (**potential benefit: high**). The potential harm is for rapidly progressing, life-threatening disease to escape control if response to a single agent isn’t achieved (**potential harm: high**). The main benefit is there is less toxicity and better quality of life for the patient associated with sequential single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy (potential benefit: high). The harm is that metastatic disease could progress rapidly if there is no response, but the risk of this is low (potential harm: low).

	B. The evidence quality is high, and includes a large RCT. **C. The strength of this recommendation is strong.** [3] With regard to targeted agents, the role of bevacizumab is controversial, and this therapy should be considered (where available) with single-agent chemotherapy only when there is immediately life-threatening disease or severe symptoms, in view of improved response rates (similar to Recommendation 2 regarding the use of combination chemotherapy). It is recognized that there is not currently an approved indication for bevacizumab in the United States because the weight of evidence shows no significant survival benefit. Other targeted agents should not be used either in addition to, or as a replacement for, chemotherapy in this setting outside of a trial A. The benefit is improved disease control (**potential benefit: moderate**). The potential harms are unique toxicity, increased costs, and barriers to access (**potential harm: high**) B. The quality of the evidence is high and is supported by multiple trials. **C. The strength of the recommendation Is moderate and is based on both evidence and expert consensus.** ● *Qualifying statement: Bevacizumab added to single-agent chemotherapy improves response and progression-free survival but not overall survival* [4] No single agent has demonstrated superiority in the treatment of patients with advanced breast cancer, and there are several active agents appropriate for first-line chemotherapy. The evidence for efficacy is strongest for taxanes and anthracyclines. Other options include capecitabine, gemcitabine, platinum-based compounds, vinorelbine, and ixabepilone. Treatment selection should be based on previous therapy, differential toxicity, comorbid conditions, and patient preferences. Specifically, drugs for which clinical resistance has already been shown should not be reused A. The benefit is a patient-tailored approach with potential improvements in disease control and quality of life (**potential benefit: high**). The harm is the potential use of a less active agent (**potential harm: low**) B. The evidence quality supporting the activity of a number of single agents is high, but there is insufficient evidence to support superiority of any single agent. **C. The strength of the recommendation is strong and is based on the available evidence and expert consensus** [5] Chemotherapy should be continued until progression of disease as tolerated because it modestly improves overall survival and substantially improves progression-free survival, but this has to be balanced against toxicity and quality of life. Short breaks, flexibility in scheduling, or a switch to endocrine therapy (in patients with hormone receptor–positive disease) may be offered to selected patients. A. The benefits are more time before disease-progression and modestly improved survival (**potential benefit: high**). The harm is more prolonged toxicity (**potential harm: moderate**). B. The evidence quality is high, and is based on a systematic review with

	meta-analysis. **C. The strength of the recommendation is strong, and is supported by evidence and expert consensus.** ● *Qualifying statement: It is recognized that the balance between continuing treatment to maintain disease control and coping with progressive AEs and/or toxicity is a difficult one. It will be influenced by many factors, including drug used (eg, long-term use of capecitabine is relatively easy, whereas docetaxel is severely limited by cumulative toxicity) and requires a continuing dialogue between doctor and patient.* [6] Chemotherapy regimens should not be specifically tailored to different breast cancer subtypes (eg, triple negative, lobular) at the present time due to the absence of evidence proving differential efficacies. In addition, in vitro chemoresistance assays should not be used to select treatment A. The benefits are not omitting potentially efficacious treatment and cost-saving on in vitro assays (**potential benefit: high**) B. Current evidence shows no convincing basis for either of these approaches **C. The strength of this recommendation is moderate, and is supported by expert consensus** ● *Qualifying statement: This recommendation will need to be modified if ongoing or future research addressing this important issue suggests benefits of tailoring* [7] Second- and later-line therapy may be of clinical benefit and should be offered as determined by previous treatments, toxicity, coexisting medical conditions, and patient choice. As with first-line treatment, no clear evidence exists for the superiority of one specific drug or regimen. Active agents include those active in first-line treatment. A. The benefit is further chance of disease control and symptomatic improvement (**potential benefit: high**). The harm is toxicity (**potential harm: high**). B. The quality of the evidence ranges from high to low as reported in multiple randomized trials. **C. The strength of the recommendation is strong and is based on expert consensus** ● *Qualifying statement: The most convincing data are for eribulin based on survival superiority against best standard treatment in a recent large RCT, but there is a lack of good comparative data between these various agents.* [8] Palliative care should be offered throughout the continuum of care. As there are diminishing returns with later lines of chemotherapy, clinicians should also offer best supportive care without further chemotherapy as an option. A. The benefits include a patient-centered approach emphasizing quality of life (**potential benefit: high**). The main harm is fear of abandonment and giving up hope, which can be addressed by effective communication and appropriate end-of-life planning (**potential harm: moderate**). B. The quality of the evidence is intermediate and is supported by several RCTs in patients with advanced cancer. **C. The strength of the recommendation is strong and is supported by**

	evidence, expert consensus, and another independent expert consensus.[9] ● *Qualifying statement: Evidence suggests that response to second and subsequent lines of chemotherapy is strongly influenced by response to earlier treatment; patients whose disease has failed to respond to up to two initial lines of treatment are less likely to respond to a third or subsequent line.*[10] [9] As there is no cure yet for patients with advanced breast cancer, clinicians should encourage all eligible patients to enroll onto clinical trials. This should include the option of phase II and even targeted phase I trials before all standard lines of therapy have been used, in the absence of immediately life-threatening disease. A. The benefits are more patients will be directed to clinical studies providing treatment benefits to them, and the medical community will benefit from more research to improve treatments available and on which to base treatment decisions. The potential harm is patients will receive inferior treatment. B. There is no strong evidence to suggest this approach might impair outcome. **C. The strength of this recommendation Is strong and based on expert consensus**. [9] Smith et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 30:880-887, 2012 [10] Banerji et al: Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. Breast 16: 359-366, 2007
Wildiers H et al., 2013 [24]. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up; Vers. 3 (KCE 143 report)	This guideline was the result of collaboration between the College of Oncology and the KCE and covered a broad range of topics: diagnosis, staging, treatment, reconstructive surgery, supportive therapy and follow up. It primarily concerned women with invasive early or advanced breast cancer. The KCE is a federal institution which is financed for the largest part by INAMI/RIZIV, but also by the Federal Public Service of Health, food chain safety and environment, and Federal Public Service of social security. The development of clinical practice guidelines is part of the legal mission of the KCE. A clinical practice guideline (CPG) on the management of breast cancer was firstly published in 2007 [1], and completely updated in 2010 [2]. [1] Christiaens et al. Support scientifique du Collège d'Oncologie: un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. Brussels: Centre fédéral d'expertise des soins de santé; 2007. Good Clinical Practices (GCP) 63B [2] Cardoso et al. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: mise à jour des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du sein. Brussels: Centre Fédéral d'expertise des Soins de santé; 2010. Good Clinical Practices (GCP) KCE report 143

Methodik

- A broad search of electronic databases (Medline, PreMedline, EMBASE), specific guideline websites and websites of organisations in oncology … was conducted.
- quality appraisal: AGREE for clinical practice guidelines, QUADAS for original studies

Formulation of recommendations:

Table 7 - GRADE levels of evidence quality and strength of recommendations (version applicable to the 2010 KCE guideline).

Grade	Description
1A	Strong recommendation based on high level of evidence
1B	Strong recommendation based on moderate level of evidence
1C	Strong recommendation based on low or very low level of evidence
2A	Weak recommendation based on high level of evidence
2B	Weak recommendation based on moderate level of evidence
2C	Weak recommendation based on low or very low level of evidence

Table 8 - Strength of recommendations according to the GRADE system (version applicable to the 2013 KCE guideline update).

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects *(the intervention is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects *(the intervention is not to be put into practice)*
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects *(the intervention probably is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects *(the intervention probably is not to be put into practice)*

Table 9 - Factors that influence the strength of a recommendation.

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted

	Funding and declaration of interest: Although the development of the guidelines is paid by KCE budget, the sole mission of the KCE is providing scientifically valid information. The KCE has no interest in companies (commercial or not, e.g. hospital, university), associations (e.g. professional association, syndicate), individuals or organisations (e.g. lobby group) on which the guidelines could have a positive or negative impact (financial or other). All clinicians involved in the GDG or the peer-review process completed a declaration of interest form.
	Recommendations Treatment of metastatic breast cancer: **Systemic treatment** <u>Endocrine therapy and ER antagonists</u> Recommendation • In premenopausal women with hormone receptor-positive or hormone receptor-unknown metastatic breast cancer, suppression of ovarian function in combination with tamoxifen is the first-line hormonal therapy of choice **(1A evidence)**. • In postmenopausal women with hormone receptor-positive or hormone receptor-unknown metastatic breast cancer, first-line treatment consists of third-generation aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) or Tamoxifen. In the choice of the agent, the adjuvant endocrine therapy received should be taken into consideration. As second-line treatment, a third-generation aromatase inhibitor or Fulvestrant is recommended **(1A evidence)**. In a recent systematic review including 6 RCTs, aromatase inhibitors were found to have a clear advantage in overall response rate, clinical benefit, and time to progression over tamoxifen as <u>first-line</u> hormonal treatment in <u>postmenopausal patients</u> with metastatic breast cancer [215]. Overall survival did not differ significantly. These results confirm the recommendations of CBO [66], the German Cancer Society [17], Cancer Care Ontario [216] and the Central European Cooperative Oncology Group [204] (Table 50, Appendix 5.6.1). However, tamoxifen remains an acceptable alternative as first-line treatment. (siehe Anhang) [17] Kreienberg et al. Interdisciplinary S3 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Women. Frankfurt: German Cancer Society; 2003. [66] Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), V. Zuiden (Eds). Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom 2005. Alphen aan den Rijn: 2005. [204] Beslija et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2007;18(2):215-25. *[215] Ferretti et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. Br J Cancer. 2006;94(12):1789-96.* [216] Eisen et al. Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Toronto: Cancer Care Ontario; 2003. • Fulvestrant may be considered as an alternative to third-generation aromatase inhibitors for metastatic breast cancer in postmenopausal women with hormone receptor-positive (ER+ and/or PgR+) breast cancer that has recurred after prior adjuvant tamoxifen therapy or progressed during prior tamoxifen therapy for advanced disease **(1B evidence)**.

Chemotherapy

Chemotherapy is indicated for women with hormone refractory or HR negative metastatic breast cancer, rapidly progressive disease or symptomatic disease, or with life-threatening disease (e.g. diffuse lung or liver metastases, massive bone marrow metastases with pancytopenia) [66]. Multiple systematic reviews exist evaluating different chemotherapy regimens for women with metastatic breast cancer [175, 220-222]

Recommendation

- Chemotherapy for patients with metastatic breast cancer is indicated for the following conditions **(expert opinion)**:
  - hormone-refractory or HR– tumours
  - rapidly progressive disease or symptomatic disease
  - life-threatening disease
- The choice between polychemotherapy and sequential single-agent chemotherapy should take into account the prognosis, performance status, need for rapid symptom control and toxicity profiles, with the ultimate goal of optimizing quality and quantity of life **(expert opinion)**.
- Anthracycline- and/or taxane-based regimens are to be preferred as first-line treatment **(1A evidence)**.
- In patients with anthracycline resistance or failure and who are taxane-naive, and are considered for further chemotherapy, taxane-based treatment (monotherapy or combination of a taxane with gemcitabine or capecitabine) should be used, taking into account quality of life, toxicity, characteristics of the disease and the ease of administration **(1A evidence)**.

[66] Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), V. Zuiden (Eds). Richtlijn Behandeling van het mamma-carcinoom 2005. Alphen aan den Rijn: 2005.
[175] Farquhar et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD003142.
[220] Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review). 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2. Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.
[221] Carrick et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD003374.
[222] Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(2):CD003372.

Biological therapy

Conclusions
Among women with HER-2 negative metastatic breast cancer, treated with **bevacizumab** in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone:

- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with first-line chemotherapy and first-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; **low level of evidence**).
- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with second-line chemotherapy and second-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; **moderate level of evidence**).
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy has a positive effect on progression free survival as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **moderate level of evidence**).
- It is demonstrated that bevacizumab in combination with second-line

chemotherapy has a positive effect on progression free survival in women with HER-2 negative metastatic breast cancer as compared to second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **high level of evidence**)
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy leads to more grade 3 or higher adverse events as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **moderate level of evidence**)
- There are indications that bevacizumab in combination with first or second-line chemotherapy leads to more serious adverse events as compared to first or second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **low level of evidence**)

Recommendation
- In women with metastatic breast cancer, adding bevacizumab to a systemic chemotherapy, either in first-line or in second-line therapy, cannot be recommended (**weak recommendation**).

Wagner et al. Vascularendothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD008941.

AWMF, 2012 [12].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Langversion 3.0, Aktualisierung 2012

AWMF-Register-Nummer: 032-045OL

Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); federführende Fachgesellschaften Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

Systematische Recherche nach Studien, Leitlinien und Cochrane-Reviews; anschließender Konsensus Prozess zur Formulierung der Empfehlungen (detaillierte Darstellung der Methodik im Leitlinienreport siehe http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-LL-Report.pdf, Abruf: 19.11.2015)

Suchzeitraum der Literaturrecherche von 2006 bis August 2011 (teils Aktualisierung der Version aus 2008)

Empfehlungsgraduierung

Empfehlungs-grad	**Beschreibung**	**Syntax**
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann
GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.	

LoE		**Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie**
1	**1a**	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*

2	**2a**	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien
3	**3a**	SR von Fallkontrollstudien
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie
4		Fallserie
5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

Empfehlungen

Primär lokal/lokoregional fortgeschrittene Tumore

Neoadjuvante systemische Therapie

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen. (**GCP**)

(Brito 2001; Fisher 1997; Kaufmann 2006; von Minckwitz 2011)

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

a. Für Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen. *(Empfehlungsgrad **A**, Evidenzlevel: **1b**)*

(Kaufmann. 2003; Kaufmann 2010; NCCN 2011; NICE 2009a)

b. Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.

(Kaufmann 2003; Kaufmann 2010; NCCN 2007; NCCN 2011; Shenkier 2004; Truong 2004)

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

Eine primäre antiöstrogene systemische Therapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem und HER2-negativem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird. (**GCP**)

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. (Empfehlungsgrad **A**, Evidenzlevel: **1b**)

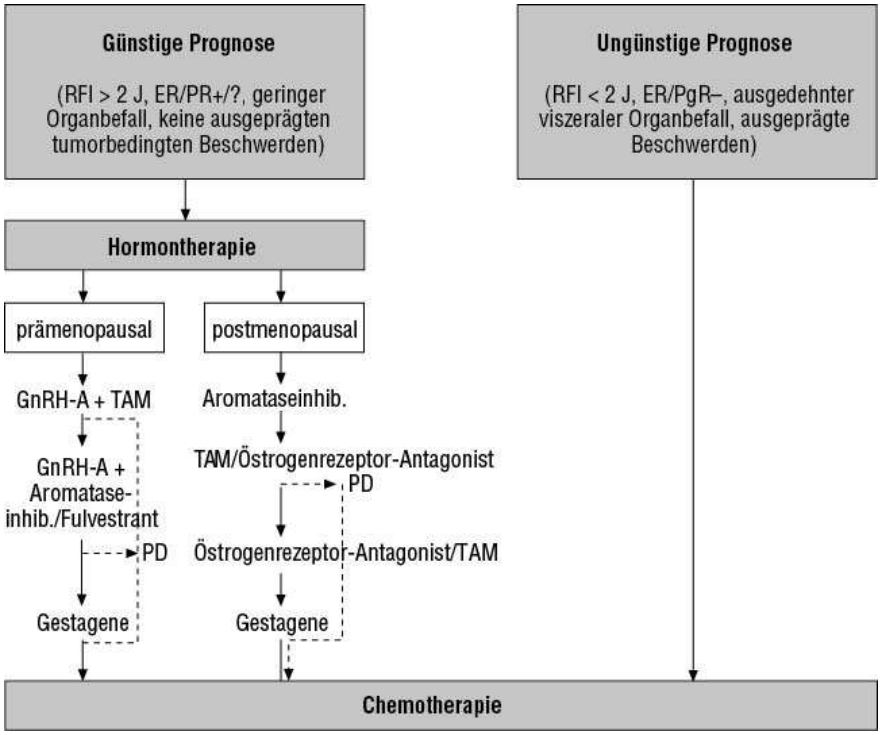
(Fossati 1998; NICE 2009b; Stockler 1997; Stockler 2000)

Kombinierte chemo-endokrine Therapie

Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann

	zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens. (Empfehlungsgrad **A**, Evidenzlevel: **1a**) *(Cochrane: Carrick 2005; Sledge 2000)* <u>Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin</u> • Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRHAnaloga, Ovarektomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl. (Empfehlungsgrad **A**, Evidenzlevel: **1*b***) *(Klijn 2001; NBOCC 2010; NICE 2009b)* • In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar. (Empfehlungsgrad **0**, Evidenzlevel: **2c**) Weitere Erläuterung zur Empfehlung: Der initiale Therapieschritt ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen sollte ein Aromataseinhibitor der dritten Generation eingesetzt werden. Bei weiterer Progression ist dann der Einsatz von Gestagenen gerechtfertigt. *(NICE 2009b [LL]; Taylor et al. 1998 [RCT]; von Minckwitz et al. 1991 [Beobachtungsstudie])* <u>Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin</u> • Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. *(*Evidenzlevel: **1b***)* *(Burstein et al. 2010 [SR von RCTs]; NZGG 2009 [LL])* • Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen: Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist. (Empfehlungsgrad **A**, Evidenzlevel: **1a***)* *(Cochrane: Gibson 2009; Ellis 2000; Fossati 1998; Hayes 1995; Mouridsen 2001a; Mouridsen 2001b; NICE 2009b)* • Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen: Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidalen auf einen nicht steroidalen Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar. (**GCP**) *(Fossati 1998; Robertson 2003)* <u>Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)</u> Bei Einsatz von Paclitaxel oder Capecitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden. (**GCP**) *(NBOCC 2010; Robert 2011)*

	Literatur zur Evidenzbasis: o Brito et al. Long-term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001; 19(3):628-633. o Burstein et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(23):3784-3796. o Cochrane: Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003372. o Cochrane: Gibson et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD003370. o Ellis et al. Treatment of metastatic breast cancer. Cancer 2000;749-797. o Fisher et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15(7):2483-2493. o Fossati et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998; 16(10):3439-3460. o Hayes et al. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. Semin Oncol 1995; 22(2 Suppl 5):5-19. o Kaufmann et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 2003; 21(13):2600-2608. o Kaufmann at al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24(12):1940-1949. o Kaufmann et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. Cancer 2010; 116(5):1184-1191. o Klijn et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19(2):343-353. o Mouridsen et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status com-pared with tamoxifen [abstract]. Breast Canc Res Treat 2001a; 69. [CANADA] o Mouridsen et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001b; 19(10):2596-2606. o NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010. o NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007. o NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011. o NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009a. o NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009b. o NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009. o Robert et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(10):1252-1260. o Robertson et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003; 98(2):229-238. o Shenkier et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170(6):983-994.

	○ Sledge et al. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2000; 18(2):262-266. ○ Stockler et al. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre. [NHMRC] ○ Stockler et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2000; 26(3):151-168 ○ Taylor et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16(3):994-999. ○ Truong et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. CMAJ 2004; 170(8):1263-1273. ○ von Minckwitz et al. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (ZoladexR) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. Arch Gynecol Obst 1991; 250:258-260. [AGO] Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom. 
Rugo H et al. 2016 [21]. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline.	Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Fragestellung To develop recommendations about endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC). **Clinical Question 1**: Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for HR-positive metastatic breast cancer? 1.1: For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration? 1.2. Should hormone therapy be administered in combination with other

	hormonal agents or chemotherapy? 1.3 For premenopausal women:What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting? 1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients? Clinical Question 2: Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC? 2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection? 2.2 Which hormone therapy should be offered? 2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment? **Clinical Question 3**: How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with: 3.1 mTOR inhibitors (everolimus)? 3.2 CDK 4/6 inhibitors (palbociclib)? **Clinical Question 4:** Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women? **Clinical Question 5**: How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting? **Clinical Question 6:** In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy? 6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies? 6.2 What is the optimal duration of treatment with hormone therapy? **Clinical Question 7:** Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients for HR-positive disease?
	Methodik ASCO guidelines are based on systematic reviews. A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified. The MEDLINE (OVID: 2008 through week 4 of April 2014) and Cochrane Library databases (http://www.cochranelibrary.com; to Issue 3 of March 2013) were searched for evidence reporting on outcomes of interest. Additionally, the San Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014) were searched for reports on systematic reviews (with or without meta-analyses) and randomized controlled trials (phase II or III) … (see Data Supplement) The Expert Panel was assembled in accordance with ASCO's Conflict of Interest Policy Implementation for Clinical Practice Guidelines ("Policy," found at http://www.asco.org/rwc). All members of the panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests, including relationships with commercial entities that are reasonably likely to experience direct regulatory or commercial impact as a result of promulgation of the guideline. As seen in the Study Quality Assessment Table in the Methodology Supplement

(online only), study quality was formally assessed for the 29 trials identified. Design aspects related to individual study quality were assessed by one reviewer and independently audited by another, with factors such as blinding, allocation concealment (blinding to treatment arm), placebo control, intention to treat, funding sources, and so on considered. The overall risk of bias was assessed as either low to intermediate or intermediate for the included trials.

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, “strong,” “moderate,” or “weak”).
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature

	review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Guide for Rating of Potential for Bias

Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
Low risk	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design,

		analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.

Recommendation 1.1

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered AIs as first-line endocrine therapy (Fig 1) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong.)

Recommendation 1.2

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (Fig 1) *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).*

Recommendation 1.3

Premenopausal women with HR-positive MBC should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormone therapy. Ovarian suppression with either GnRH agonists or ablation with oophorectomy seems to achieve similar results in MBC. For most patients, clinicians should use guidelines for postmenopausal women to guide the choice of hormone treatment, although sequential therapy can also be considered. Patients without exposure to prior hormone therapy can also be treated with tamoxifen or ovarian suppression or ablation alone, although combination therapy is preferred. Treatment should be on the basis of the biology of the tumor and the menopausal status of the patient, with careful attention paid to production of ovarian estrogen (Fig 1) *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

Recommendation 1.4

Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient, with careful attention paid to ovarian production of estrogen (Fig 1) *(Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).*

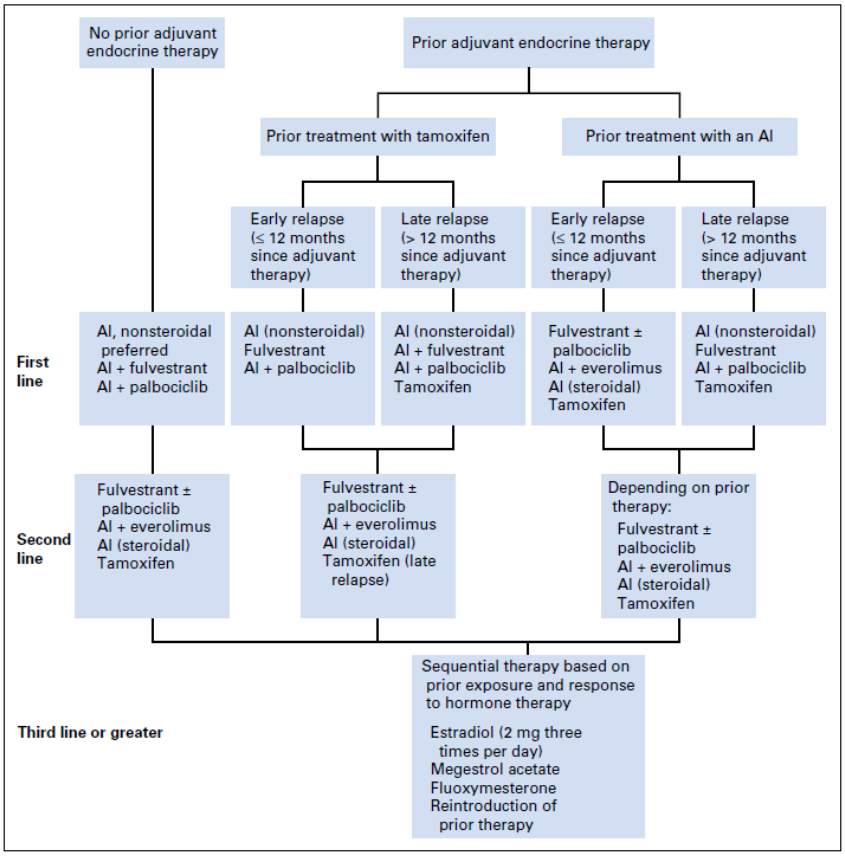


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestinswas reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor.

Recommendation 2.1

The choice of second-line hormone therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous endocrine therapy *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

Recommendation 2.2

Sequential hormone therapy should be offered to patients with endocrine-responsive disease. Options are shown in Fig 1 *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

Recommendation 2.3

Fulvestrant should be administered using the 500-mg dose and with a loading schedule *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

Recommendation 3.1
Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. Other options are

	shown in Figures 1 and 2. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who experience relapse . 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are na¨ıve to hormone therapy *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 3.2** A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-na¨ıve HR-positive MBC; PFS but not OS was improved compared with the nonsteroidal AI letrozole alone. Other options are shown in Figures 1. The accelerated approval of palbociclib is dependent on results of an ongoing phase III trial in the same setting (Data Supplement 8; PALOMA-2 trial). Results from the PALOMA-2 trial will be presented at the ASCO 2016 Annual Meeting. A press release74a confirms that the trial met its primary end point. Letrozole plus palbociclib improved PFS compared with letrozole alone as firstline therapy for HR-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Survival data are not yet available. Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate).* **Recommendation 4** Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of ER and/or progesterone receptor (PR) *(Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 5** Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence (Figs 1). A specific hormonal agent may be used again if recurrence occurs 12 months from last treatment *(Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 6** Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those who experience rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 6.1** The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 6.2** Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. Tumor markers or circulating tumor cells should not be used as the sole criteria for determining progression *(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).* **Recommendation 7** Use of additional biomarkers is experimental and should be reserved for selection of treatment in clinical trials. There is no routine clinical role for genomic or expression profiling in the selection of treatment for HR-positive MBC *(Type: consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: low;*

	Strength of recommendation: moderate).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2013 [18]. Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy Technology appraisal guidance TA 295	**1 Guidance** **1.1** Everolimus, in combination with exemestane, is not recommended within its marketing authorisation for treating postmenopausal women with advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative hormone-receptor-positive breast cancer that has recurred or progressed following treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor.

Evidence for clinical effectiveness	
Availability, nature and quality of evidence	The Committee concluded that the indirect treatment comparison that estimated the clinical effectiveness of everolimus plus exemestane compared with fulvestrant should be regarded with caution.
	The Committee noted that the TAMRAD trial did not compare everolimus within its licensed indication (that is, in combination with exemestane) with tamoxifen. The Committee noted that no conclusions on the effectiveness of everolimus plus exemestane compared with tamoxifen were possible.
	The Committee concluded that the 'naive chained indirect analysis', which estimated the clinical effectiveness of everolimus plus exemestane compared with chemotherapy relied on untested assumptions and on a systematic review that included studies that no longer reflect clinical practice
Relevance to general clinical practice in the NHS	The Committee heard from the clinical specialists that the BOLERO-2 trial population represented patients who would be offered everolimus plus exemestane in the UK.
Uncertainties generated by the evidence	The Committee agreed that the immaturity of the overall survival data from the BOLERO-2 trial generated considerable uncertainty associated with the longer-term benefits of everolimus plus exemestane.
	The Committee concluded that there was considerable uncertainty about the validity of the comparison of everolimus plus exemestane with tamoxifen, but noted its previous conclusions that, of the endocrine therapies, the comparison of everolimus plus exemestane with exemestane alone was the most relevant to the appraisal.
	The Committee concluded that it was not possible to make robust comparisons between everolimus plus exemestane and chemotherapies based on the available evidence.
Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?	The Committee noted that, although the manufacturer included no plans to test for interaction in its statistical analysis plan, it had stated that it had not identified any statistically significant differences in progression-free survival between subgroups.

	Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence	The Committee concluded that everolimus plus exemestane is effective in prolonging progression-free survival compared with exemestane alone.
		The Committee agreed that the immaturity of the overall survival data resulted in considerable uncertainty associated with the longer-term benefits of everolimus plus exemestane.

Jeitler K et al., 2012 {#714}.

Everolimus (Afinitor® or Votubia®) in combination with exemestane in postmenopausal women with oestrogen receptor positive, HER2- negative locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole. (DSD-HSO Nr.32)

Current regulatory status
… the European Medicines Agency (EMA) granted market authorization of Afinitor®

for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative advanced BC, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor[2]. […]

In July 2012, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved everolimus (Afinitor®) based on the results of a randomized, double-blind, multicenter trial:

- for the treatment of postmenopausal women with advanced HR-positive, HER2-negative breast cancer in combination with exemestane, after failure of treatment with letrozole or anastrozole[7]. […]

6 Evidence
A systematic literature search for primary literature in medical databases (Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials) was conducted on 3rd August 2012 and yielded 130 records after removal of duplicates. Of those, 7 records reporting on one phase III trial were included [31-37]. In addition a hand search was performed which included reference lists of topic related reviews (retrieved from the Cochrane databases and CRD) and the websites of the EMA and the FDA. This search resulted in 3 further publications belonging to the already identified RCT [38-40]. On request the manufacturer sent 5 additional conference posters relevant to the topic [41-45]. In summary 15 publications (2 full text publications, 1 letter and 12 conference abstracts) reporting on one relevant phase III trial (BOLERO- 2) were identified [31-45]

6.1 Efficacy and safety – Phase III studies

Auszug aus Table 1: summary of efficacy

Effect estimate per comparison	PFS	HR*	95% CI	P value
Interim analysis 7,5 mo f/up	locA[+]	0.43	0.35-0-54	<0.001
	centA[#]	0.36	0.27-0.47	<0.001
Updated analysis 12,5 mo f/up	locA[+]	0.44	0.36-0-53	<0.001
	centA[#]	0.36	0.28-0.45	<0.001
Updated analysis 18 mo f/up	locA[+]	0.45	0.38-0-54	<0.0001
	centA[#]	0.38	0.31-0.48	<0.0001
Intervention group	n=485	Everolimus + Exemestan		
Control group	n=239	Placebo + Exemestan		

***** HR Intervention versus control
[+] locA: local assessment
[#] centA: central assessment (by an independent radiology committee)

9 Commentary
In addition, BOLERO-2 does not address the question on safety and efficacy of everolimus alone in comparison to everolimus in combination with aromatase inhibitors or in comparison to chemo-therapy, the preferred regimen for women with more aggressive tumours (i.e. with symptomatic visceral disease). The

	EMA has therefore, and in contrast to the FDA, restricted the indication to patients without visceral involvement. … In summary, the interim results of the BOLERO-2 study indicate that everolimus in combination with exemestane can extend PFS when compared to exemestane alone. Overall, fewer women died in the everolimus group although there was a higher rate of adverse events, serious adverse events and on-treatment deaths. Final data on QoL and the OS can be expected in 2015. These as well as the results of the upcoming BOLERO-6 trial will be helpful in deciding on the use of everolimus for the therapy in postmeno-pausal women with ER-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic BC. [2] European Medicines Agency (EMA). Afinitor: EPAR - Product Information 2012 07.August 2012 10.August]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/ WC500022814.pdf. [7] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA - Afinitor; Supplemental Approval. 2012 20.July 2012 10.August]; Available from: http://www.accessdata. fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022334Orig1s016ltrRepl.pdf. [31] Gnant, M., Late Breaking Abstracts EBCC8 - European Breast Cancer Conference 2012. European Journal of Cancer, 2012. 48. [32] Baselga et al., Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: Results of the BOLERO-2 phase III trial. European Journal of Cancer, 2011. 47: p. 6-7. [33] Campone et al., Bolero-2: Everolimus in combination with exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer refractory to letrozole or anastrozole. Breast, 2011. 20: p. S30. [34] Kasprowicz et al., Evaluation of RAD001 (everolimus) in the setting of resistance to letrozole or anastrozole in postmenopausal ER-positive breast cancer patients: BOLERO-2 trial. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2010. 282: p. S126. [35] Baselga et al., Everolimus in postmenopausal hormone-receptorpositive ad-vanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 2012. 366(6): p. 520-9. [36] Beaver and Park, The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. Future Oncology, 2012. 8(6): p. 651-7. [37] Rugo et al., Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to letrozole or anastrozole: Long-term efficacy and safety results of the bolero-2 trial. European Journal of Cancer, 2012. 48: p. S116. [38] Rugo et al., Updated results of the BOLERO-2 phase III trial evaluating Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Annals of Oncology, 2012. 23(Supplement 2): p. 46. [39] Hortobagyi et al., Everolimus for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Updated Results of the BOLERO-2 Phase III Trial. Cancer Research, 2011. 71(24 Supplement): p. 105. [40] Massarweh, S., J. Croley, and H. Weiss, Everolimus in HR-Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2012. 366(18): p. 1738. [41] Beck et al., BOLERO-2: Health-Related Quality-of-Life in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Everolimus and Exemestane Versus Exemestane. ASCO Annual Meeting, 2012. abstract # 539. [42] Piccart et al., Everolimus for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Updated Results of the BOLERO-2 Phase III Trial. ASCO Annual Meeting, 2012. abstract # 559. [43] Gnant et al., Effects of Everolimus on Disease Progression in Bone and Bone Markers in Patients With Bone Metastases. ASCO Annual Meeting, 2012. abstract # 512. [44] Noguchi et al., BOLERO-2: Everolimus With Exemestane Versus Exemestane Alone in Asian Patients With HER2- Negative, Hormone-Receptor–Positive Breast Cancer. ASCO Annual Meeting, 2012. abstract # 540. [45] Pritchard et al., Safety of Everolimus for Women Over 65 Years of Age With Advanced Breast Cancer (BC): 18-Month Follow-up of BOLERO-2. ASCO Annual Meeting, 2012. abstract # 551.
NICE, 2012 [16]. Bevacizumab in combination with	**Key conclusion** **1.1** Bevacizumab in combination with capecitabine is not recommended within its marketing authorisation for the first-line treatment of metastatic breast

capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer Technology appraisal guidance TA 263	cancer, that is, when treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate, or when taxanes or anthracyclines have been used as part of adjuvant treatment within the past 12 months. **Evidence for clinical effectiveness** **4.5** Data from the capecitabine cohort of the RIBBON-1 trial formed the clinical-effectiveness evidence in the manufacturer's submission. The Committee noted that no quality of life data had been collected in the trial. The Committee considered quality of life to be an important outcome measure in advanced cancer and that this was an omission from the trial. The Committee was aware that patients from both arms of the trial could receive treatment with bevacizumab after disease progression as well as other subsequent treatments and that all these subsequent therapies could have confounded the relative treatment effect in terms of overall survival. …The Committee concluded that bevacizumab plus capecitabine improved progression-free survival relative to capecitabine plus placebo, but that there was no robust evidence that it improved overall survival and that its effects on health-related quality of life had not been captured.
NICE, 2012 [17]. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer Technology appraisal guidance TA 250	**Key conclusion** **1.1** Eribulin is not recommended, within its licensed indication, for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed after at least two chemotherapy regimens for advanced disease. **Evidence for clinical effectiveness** **4.2, 4.3** The EMBRACE trial formed most of the clinical-effectiveness evidence in the manufacturer's submission. The Committee noted that no health-related quality of life data were collected during the EMBRACE trial and that data were presented from two phase II trials in which there was no comparator arm. The Committee considered quality of life to be an important outcome measure in advanced cancer and that this was an important omission from the phase III trial. The Committee concluded that the effects of eribulin on health-related quality of life had not been adequately captured.
NICE, 2011 [19]. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer Technology appraisal guidance TA 239	**1 Guidance** **1.1** Fulvestrant is not recommended, within its licensed indication, as an alternative to aromatase inhibitors for the treatment of oestrogen-receptor-positive, locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women whose cancer has relapsed on or after adjuvant anti-oestrogen therapy, or who have disease progression on anti-oestrogen therapy. **Reasons for recommendation:** • Fulvestrant has a marketing authorisation for patients who have been treated previously with an anti-oestrogen (that is; second line as an alternative to aromatase inhibitors). • The CONFIRM trial population consisted of a mixture of patients who had last received either an anti-oestrogen or an aromatase inhibitor. The only comparator included in the CONFIRM trial was fulvestrant 250 mg. • There was high uncertainty about the validity of the manufacturer's network meta-analysis because of heterogeneity between the studies included, the selection of studies included and the parametric survival models used to project TTP and overall survival. • The most plausible ICER presented for fulvestrant 500 mg compared with

anastrozole was £35,000 per QALY gained (based on the ERG's exploratory analysis). However, there remained considerable uncertainty about this estimate because it was based on the same trials in the network meta-analysis as those used in the manufacturer's network meta-analysis.

- The Committee concluded that fulvestrant did not fulfil the end-of-life criteria as it is indicated for patients with a life expectancy of more than 24 months.

Evidence for clinical effectiveness	
Availability, nature and quality of evidence	The Committee was aware that the only treatment comparator in the CONFIRM trial was low-dose (250 mg) fulvestrant.
	The Committee noted that although the marketing authorisation for fulvestrant 500 mg is for patients who have received previous antiestrogen treatment, the CONFIRM trial population consisted of a mixture of patients who had last received either an anti-oestrogen or an aromatase inhibitor. The Committee noted heterogeneity between these two subgroups in terms of previous treatment and patient characteristics. The Committee therefore agreed that only data from the subgroup in the CONFIRM trial who had received an anti-oestrogen as their last treatment should be included in the network meta-analyses.
	The Committee noted that fulvestrant 500 mg was linked to other treatments in the network only through fulvestrant 250 mg, which was used as the baseline comparator in the manufacturer's network meta-analysis. The Committee noted that the manufacturer had sought advice from key opinion leaders about setting firm criteria for the selection of trials for inclusion in the meta-analysis (for example, including only recent trials, or agreeing a certain percentage of patients with cancer of unknown oestrogen receptor status), but that no such criteria could be agreed. The main inclusion criterion was relaxed by the manufacturer to include trials for comparators with at least 70% of patients with documented oestrogen-receptor-positive status. The Committee was aware that, based on this criterion, exemestane was excluded as a comparator in the base-case costeffectiveness analysis. The Committee also highlighted sources of heterogeneity between the trials included in the network metaanalysis. The Committee concluded that the results of the manufacturer's network meta-analysis were subject to bias from the selection of studies included in the network.
Relevance to general clinical practice in the NHS	The Committee was aware of the restriction to the marketing authorisation to patients who had been treated previously with an anti-oestrogen, which places fulvestrant as an alternative to aromatase inhibitors after anti-oestrogen treatment.
	The Committee considered that third-line or fourth-line use was not within the remit of this technology appraisal.

	Uncertainties generated by the evidence	The Committee concluded that there was high uncertainty about the validity of the results of the manufacturer's network meta-analysis because of heterogeneity between the studies selected and the parametric survival models used to project TTP and overall survival.
	Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?	The Committee noted that the CONFIRM trial population consisted of a mixture of patients who had last received either an antiestrogen or an aromatase inhibitor. The Committee noted heterogeneity between these two subgroups in terms of previous treatment and patient characteristics. The Committee therefore agreed that only data from the subgroup in the CONFIRM trial who had received an anti-oestrogen as their last treatment should be included in the network meta-analyses, in line with the marketing authorisation for fulvestrant.
	Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence	The Committee noted that the results of the network meta-analyses by the manufacturer showed no significant differences in overall survival between fulvestrant, anastrozole and letrozole, although fulvestrant resulted in significantly longer TTP compared with anastrozole (but not letrozole). However, the Committee concluded that, because of the issues identified by the ERG concerning the fit of the parametric survival models used by the manufacturer, there was high uncertainty about these results.
NICE, 2011 [16]. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer Technology appraisal guidance TA 214	**Key conclusion** **1.1** Bevacizumab in combination with a taxane is not recommended for the first-line treatment of metastatic breast cancer. **Evidence for clinical effectiveness** **4.3, 4.4, 4.7, 4.8** The Committee noted that the original submission was based on one trial (E2100) which compared bevacizumab plus paclitaxel with weekly paclitaxel. The Committee heard from the ERG that the E2100 trial had several limitations, such as the lack of blinding. The Committee heard from the clinical specialist that the response in E2100 to paclitaxel alone was lower than demonstrated in previous studies. The Committee noted that evidence from the AVADO study for the clinical effectiveness of bevacizumab plus docetaxel had been provided by the manufacturer after consultation on the appraisal consultation document. The Committee noted the ERG's comments related to the reliability of the indirect treatment comparison included in the manufacturer's submission and concluded that the indirect treatment comparison was not robust and that the results were not considered reliable.	

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) **am 05.08.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or neoplas*:ti,ab,kw or lesions*:ti,ab,kw or mass*:ti,ab,kw
4	(advanced):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw or progression*:ti,ab,kw
5	#2 and #3
6	#1 or #5
7	#7 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms/drug therapy" OR "breast neoplasms/radiotherapy" OR "breast neoplasms/therapy" OR "breast neoplasms/treatment"
2	("neoplasm metastasis/drug therapy" OR "neoplasm metastasis/radiotherapy" OR "neoplasm metastasis/therapy") OR ("neoplasm recurrence, local/drug therapy" OR "neoplasm recurrence, local/radiotherapy" OR "neoplasm recurrence, local/therapy")
3	(#1) OR #2
4	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
5	((((((cancer[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR maligant*[Title/Abstract]) OR adenocarcinom*[Title/Abstract]
6	(((((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR disseminat*[Title/Abstract]
7	#4 AND #5 AND #6
8	(#3) AND (Chemotherapy, Adjuvant[MesH] OR Neoadjuvant Therapy[MESH] OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MESH] OR Estrogen Antagonists[MESH] OR Aromatase Inhibitors[MesH])
9	(((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]) OR chemotherap*[Title/Abstract]) OR neoadjuvant*[Title/Abstract]) OR (Aromatase[Title/Abstract] AND Inhibitors*[Title/Abstract])
10	#7 AND #9
11	(#8) OR #10
12	(#11) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))

13	(((#12) AND ("2011/10/13"[PDAT] : "2016/10/13"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.08.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	(((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	(#5) AND #6
8	(#7) AND ("2011/08/01"[PDAT] : "2016/08/08"[PDAT])

Literatur:

1. **Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E.** Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2013;39(7):753-758.

2. **Bachelot T, McCool R, Duffy S, Glanville J, Varley D, Fleetwood K, et al.** Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;143(1):125-133.

3. **Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C.** Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138(2):221-229.

4. **Cope S, Ouwens MJ, Jansen JP, Schmid P.** Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. Value Health 2013;16(2):403-417.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom, vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Eribulin (neues Anwendungsgebiet), vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zu acht Methoden der Stammzelltransplantation vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2221/2015-03-19_Einstellung-8-Methoden-SZT.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V, vom 16. Februar 2012, zuletzt geändert am 20. November 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau, vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin_ZD.pdf.

10. **Gong DD, Man CF, Xu J, Fan Y.** Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(5):2095-2100.

11. **Graham J, Pitz M, Gordon V, Grenier D, Amir E, Niraula S.** Clinical predictors of benefit from fulvestrant in advanced breast cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2016;45:1-6.

12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2012. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.

13. **Mao C, Yang ZY, He BF, Liu S, Zhou JH, Luo RC, et al.** Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012; (7):Cd008926. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008926.pub2/abstract.

14. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 13.10.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (updated and addendum 2014) [online]. London (GBR): 2014. [Zugriff: 13.10.2016]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181.

16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 13.10.2016]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 214). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta214/resources/bevacizumab-in-combination-with-a-taxane-for-the-firstline-treatment-of-metastatic-breast-cancer-82600249661125.

17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 13.10.2016]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 250). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources/eribulin-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-82600484807365.

18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 13.10.2016]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 295). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta295/resources/everolimus-in-combination-with-exemestane-for-treating-advanced-her2negative-hormonereceptorpositive-breast-cancer-after-endocrine-therapy-82600735070149.

19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [online]. London (GBR): NICE;

2011. [Zugriff: 13.10.2016]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 239). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-82600378991557.

20. **Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;32(29):3307-3329.

21. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. J Clin Oncol 2016.

22. **Telford C, Jones N, Livings C, Batson S.** Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. Clin Breast Cancer 2016;16(3):188-195.

23. **Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S.** Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012; (7):Cd008941. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008941.pub2/abstract.

24. **Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, Scholten R, Wetering F, Bourgain C, et al.** Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013. [Zugriff: 13.10.2016]. (KCE Report; Band 143). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf.

Anhang

Table 1 – Key study characteristics for all randomized controlled trials.

Study	Treatment	N	Centers	Follow-up
Di Leo et al. [14]: CONFIRM (phase III)	Faslodex 500 mg Faslodex 250 mg	362 374	128 centers in 17 countries	Maximum FU 48 mo
Ohno et al. [15]: FINDER1 (phase II)	Faslodex 250 mg* Faslodex 250 mg loading dose† Faslodex 500 mg‡	45 51 47	Japan	Data cutoff for this study was to be when all patients (except withdrawals) had been followed up for at least 24 wk
Pritchard et al. [16]: FINDER2 (phase II)	Faslodex 250 mg* Faslodex 250 mg loading dose† Faslodex 500 mg‡	47 51 46	35 centers in six countries	FU every 12 wk regardless of treatment discontinuation. Data cutoff when all patients (except withdrawals) had been followed up for at least 24 wk
Howell et al. [17]: Trial 0020 (phase III)	Fulvestrant 250 mg§ Anastrozole 1 mg OD	222 229	Europe, Australia, and South Africa	Median FU of 14.4 mo
Osborne et al. [18]: Trial 0021 (phase III)	Fulvestrant 250 mg§ Anastrozole 1 mg OD	206 194	North America	16.8 mo
Buzdar et al. [23,24]: Phase III	Anastrozole 1 mg OD Megestrol acetate 40 mg QID Anastrozole 10 mg OD‖	263 253 248	Two trials, one in North America (49 centers), the other in Europe, Australia, and South Africa (73 centers)	Median FU about 6 mo for 1996; 31 mo for 1998
Buzdar et al. [25]: Phase III	Letrozole 0.5 mg Letrozole 2.5 mg Megestrol acetate (40 mg QID)	202 199 201	120 centers in the United States, Canada, and Europe (seven countries)	18 mo of FU from the first visit of the last patient enrolled
Chia and Gradishar [26]: EFECT (phase III)	Faslodex 250 mg loading dose† Exemestane 25 mg OD	351 342	Argentina, Belgium, Brazil, Canada, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Russia, South Africa, Spain, Sweden, the United Kingdom, and the United States	Median FU for 13 mo for those alive. Withdrawals preprogression followed for response until progression and death. Mean duration 159 ± 131 d
Kaufmann et al. [29]: Phase III	Exemestane 25 mg OD Megestrol acetate 40 mg QID	366 403	144 centers in 19 countries (Europe, South Africa, Mexico, Brazil, and Argentina)	Median FU 48.9 wk (≈11.25 mo)
Dombernowsky et al. [27]	Megestrol acetate 160 mg OD Letrozole 0.5 mg OD Letrozole 2.5 mg OD	189 188 174	91 centers in 10 countries	Patients monitored for response and safety for up to 33 mo (median ≈5.5 mo) and up to 45 mo for survival (median 18–20 mo)
Gershanovich et al. [28]‖	Letrozole 0.5 mg Letrozole 2.5 mg Aminoglutethimide 250 mg BID¶	192 185 178	86 centers across 11 countries	TTP involved 9-mo FU; OS involved 39 mo after study initiation. Six monthly updates of OS were planned until 90% of the patients died. Survival analyzed 15 mo after last enrollment. Median overall FU was 15 mo.

BID, twice daily; FU, follow-up; OD, once daily; QID, four times daily; TTP, time to progression.
* One injection on days 0 and 28 and every 28 days.
† Five hundred milligrams intramuscularly on day 0, 250 mg on days 14 and 28, and 250 mg every 28 days thereafter.
‡ Two injections on days 0, 14, and 28 and every 28 days.
§ Once monthly intramuscular injection.
¶ Data from Buzdar et al. [23,24] for anastrozole 10 mg were not included because this was not considered a treatment of interest.
‖ Data from Gershanovich et al. [28] for aminoglutethimide were excluded.

Abbildung 1: aus Cope S, et al. 2013

Studiencharakteristika aus Graham J et al., 2016

Table 1
Study characteristics.

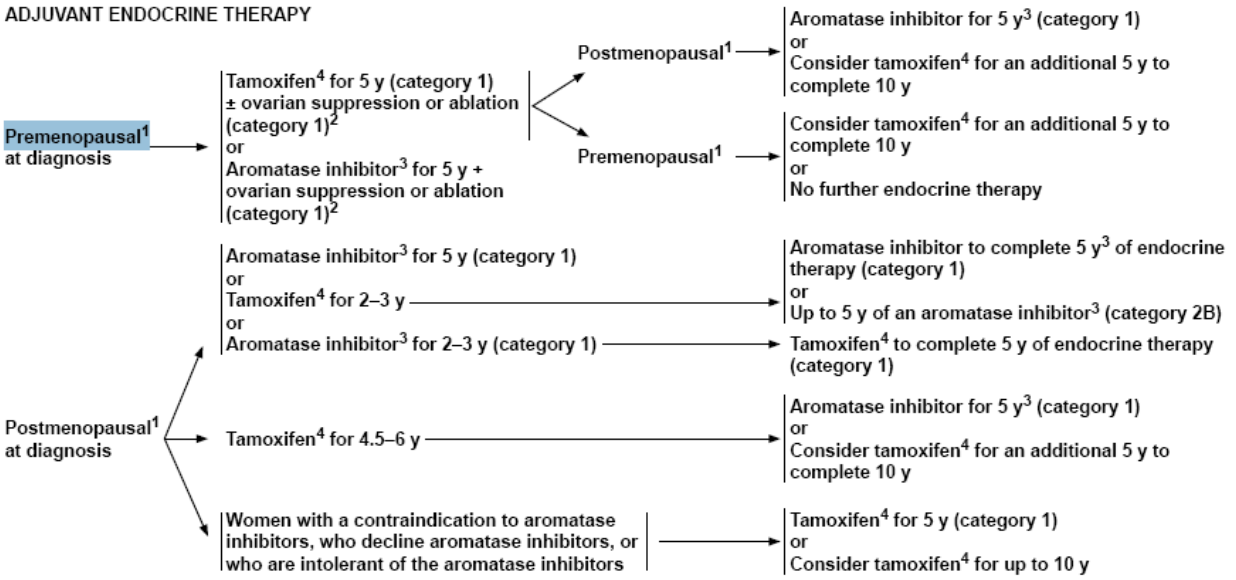
Study	Treatment group	Control group	*N* (Experimental)	*N* (Control)	Efficacy endpoint	Line of therapy	Age range (years)
Chia et al. 2008 [5]	Fulvestrant	Exemestane	351	342	TTP	1st/2nd/3rd	32–91
Johnston et al. 2013 [6]	Fulvestrant	Exemestane	231	249	PFS	1st/2nd	57–75
Bergh et al. 2012 [4]	Fulvestrant + anastrozole	Anastrozole	258	256	TTP	1st	33–90
Mehta et al. 2012 [10]	Fulvestrant + anastrozole	Anastrozole	350	345	PFS	1st	27–92

Subgruppenanalyse aus Graham J et al., 2016

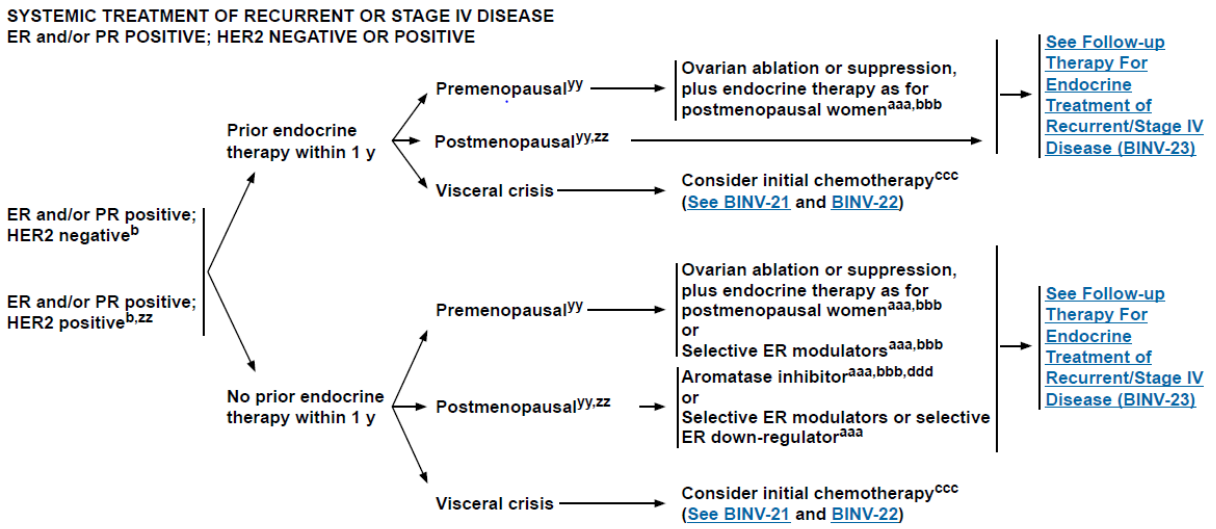
Table 3
Pooled analysis of subgroups reporting PFS/TTP from RCTs comparing fulvestrant containing regimen to an aromatase inhibitor or tamoxifen.

Sub-groups		Studies	Sample size	HR [95% CI]	*p* (subgroup difference)
Age	>65 <65	4	2382	0.86 [0.75,0.99] 0.96 [0.81,1.15]	0.32
Visceral Metastasis	Yes No	4	2382	0.85 [0.77,0.95] 1.02 [0.88,1.18]	0.05
Time to Recurrence	>5 years <5 years	2	1174	0.80 [0.66,0.96] 1.09 [0.91,1.31]	0.02
HER2	Overexpressed Normal	2	1174	0.36 [0.13,1.02] 0.92 [0.70,1.19]	0.09

Algorithmus aus: NCCN Guidelines Version 2.2016 [14]



[1] See Definition of Menopause (BINV-M).
[2] Aromatase inhibitor or tamoxifen for 5 y plus ovarian suppression should be considered, based on SOFT and TEXT clinical trial outcomes, for premenopausal women at higher risk of recurrence (ie, young age, high-grade tumor, lymph node involvement, Pagani, NEJM 2014, Prudence, NEJM 2014).Survival data still pending.
[3] The panel believes the three selective aromatase inhibitors (ie, anastrozole, letrozole, exemestane) have shown similar anti-tumor efficacy and toxicity profiles in randomized studies in the adjuvant and preoperative settings. The optimal duration of aromatase inhibitors in adjuvant therapy is uncertain.
[4] Some SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen, 4-OH tamoxifen, and active metabolites of tamoxifen, and may impact its efficacy. Caution is advised about coadministration of these drugs with tamoxifen. However, citalopram and venlafaxine appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against CYP2D6 gene testing for women being considered for tamoxifen therapy. Coadministration of strong inhibitors of CYP2D6 should be used with caution.



[b]See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[yy]See Definition of Menopause (BINV-M).
[zz]Limited studies document a progression-free survival advantage of adding trastuzumab or lapatinib to aromatase inhibition in postmenopausal patients with ER-positive, HER2-positive disease. However, no overall survival advantage has been demonstrated.
[aaa]See Endocrine Therapy for Recurrent or Stage IV Disease (BINV-N).
[bbb]It is unclear that women presenting at time of initial diagnosis with metastatic disease will benefit from the performance of palliative local breast surgery and/or radiation therapy. Generally this palliative local therapy should be considered only after response to initial systemic therapy.
[ccc]See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Breast Cancer (BINV-O).
[ddd]A single study (S0226) in women with hormone receptor-positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression. Subset analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole.

[BINV-20]

Ergänzung: aus dem **Supplement** zu **Wildiers H et al., 2013**

5.6.1. Endocrine therapy

Table 49 – Use of aromatase inhibitors in pre-menopausal women

CPG ID	Search date	Population	Recommendation	Supporting evidence	Comments	Level of evidence
NICE 2009[221]	July 2008	Premenopausal women with ER-positive advanced breast cancer	Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression.	A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and one RCT (Klijn et al. 2000) reported a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients with metastatic breast cancer. GDG consensus for peri-menopausal women.		Moderate
NICE 2009[221]	July 2008	Men with ER-positive advanced breast cancer.	Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer.	Two small retrospective case series (Ribeiro 1983 and Patterson et al. 1980) and GDG consensus		Low
CECOG 2007[271]	May 2005	Premenopausal women	Tamoxifen, ovarian function suppression, or a combination of both are suitable options for endocrine treatment of premenopausal patients.	Three small randomized studies have compared the combination of tamoxifen and LHRH agonist versus LHRH agonist alone (Boccardo et al. 1994; Jonat et al. 1995; Klijn et al. 2000). A small meta-analysis combined these data and suggested that combination of LH-RH agonist and tamoxifen may be superior to LH-RH agonist alone in all analyzed efficacy parameters (OS, PFS, RR) (Klijn et al. 2001).		Moderate

				At present, there are insufficient data on the use of aromatase inhibitors or fulvestrant in premenopausal patients. If aromatase inhibitors are considered, they definitely should be given in conjunction with some form of ovarian function suppression.		

Table 50 – Use of aromatase inhibitors in post-menopausal women

CPG ID	Search date	Population	Recommendation	Supporting evidence	Comments	Level of evidence
NICE 2009[221]		Post-menopausal women with MBC	Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to: postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen.	The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a).		High
CECOG 2007[271]	May 2005	postmenopausal patients with hormone receptor-positive MBC	Based upon the more favorable toxicity profile, the use of a third generation aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole, exemestane) is recommended as first-line treatment for postmenopausal patients with hormone receptor-positive MBC, but tamoxifen remains a valuable option.	First-line endocrine therapy anastrozole versus tamoxifen Two randomized phase III trials compared anastrozole with tamoxifen (Bonneterre et al. 2000, 2001; Nabholtz 2000, 2003). →TTP : no difference between anastrozole and tamoxifen letrozole versus tamoxifen A randomized phase III trial compared letrozole to tamoxifen (Mouridsen et al. 2001, 2003). →TTP and ORR : better results with letrozole →OS : no difference between letrozole and tamoxifen exemestane versus tamoxifen A randomized phase III trial compared exemestane and tamoxifen (Paridaens et al. 2003) →TTP and ORR: better results with exemestane Fulvestrant versus tamoxifen A randomized phase III study compared fulvestrant and tamoxifen (Howell et al. 2004) → ORR and TTP : no difference between fulvestrant and tamoxifen → OS: better results with tamoxifen		High

3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung zur schriftlichen Stellungnahme der Pfizer GmbH GmbH

Gern möchten wir Ihnen weitere Informationen zur Frage, welche Erhebungszeitpunkte in die Analysen der Unerwünschten Ereignisse (PALOMA-2) eingeflossen sind, zur Verfügung stellen.

Entsprechend der im Studienprotokoll der Studie PALOMA-2 beschriebenen Vorgehensweise sind in die Auswertungen der Unerwünschten Ereignisse Daten bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, d.h. nach permanenter Absetzung der Studienmedikation, eingegangen (Abschnitt 8.2, S. 83 im Studienprotokoll).

Entsprechend wurden auch die Zensierungszeiten für die Ereigniszeit-Analysen der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse umgesetzt.

Ereignisse, die nach der genannten Nachbeobachtungsphase von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, flossen nicht in die Auswertungen ein. Dies geht auch aus den Tabellen 38 (S. 196) und 14.3.1.1.3.1 (S. 694) im Studienbericht der PALOMA-2 Studie hervor. Die dort aufgeführten Ereigniszahlen sind konsistent mit den Ereigniszahlen, die in die Ereigniszeit-Analysen eingeflossen sind. In den Tabellen finden sich jeweils der Vermerk in der Fußnote „Includes data up to 28 days after last dose of study drug".

In der mündlichen Anhörung am 11.04.2017 hat Herr Dr. Kaiser gewisse Unterschiede in den Risiko-Sets, d.h. zwischen der Anzahl der „Patienten unter Risiko", bei der Analyse des Unerwünschten Ereignisses Pulmonare Embolie (Abb. 73, S. 208 im Modul 4A) und bei der Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) (Abb. 4, S. 113 im Modul 4A) angesprochen.

Wir können uns diese Differenzen folgendermaßen erklären:

Für die Analysen der Unerwünschten Ereignisse wird das Safety Analyse-Set verwendet, während für die Analyse des PFS das Intention-to-treat (ITT)-Set herangezogen wird. Zudem werden für die Ereigniszeit-Analysen für das PFS die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ereignis (Progression oder Tod jeglicher Ursache) bzw. Zensierung betrachtet. Patientinnen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression zensiert bzw. zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie, wenn Patientinnen vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine neue Antikrebsbehandlung begannen.

Im Gegensatz dazu wird für die Analysen der Unerwünschten Ereignisse die Zeit vom Beginn der Studienmedikation bis zum Unerwünschten Ereignis bzw. Zensierung betrachtet. Der Zensierungszeitpunkt ist dabei das Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 28 Tage, Tod oder der Zeitpunkt des Datenschnitts, was immer zuerst eintrat.

Hierdurch können sich Unterschiede in der Anzahl der „Patienten unter Risiko" sowie gewisse Verschiebungen in den „Patienten unter Risiko" bezogen auf den Zeitverlauf ergeben.

Entsprechend des Studienprotokolls der PALOMA-2 konnten Patientinnen die Therapie mit Palbociclib bzw. Placebo (je nach Studienarm) absetzen, die Behandlung mit Letrozol jedoch fortsetzen. Es gab Patientinnen in der Studie PALOMA-2, die zum Zeitpunkt des Progresses nicht die Studienmedikation, sondern nur Palbociclib bzw. Placebo abgesetzt haben. Somit gibt es für diese Patientinnen einen zeitlichen Unterschied zwischen Progress und Beendigung der Studienmedikation (Abbruch von Palbociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol). Für diese Patientinnen gilt, dass sie demnach länger im Risiko-Set für das Unerwünschte Ereignis von Interesse sein konnten als im Risiko-Set für das PFS.

Hierdurch können sich Unterschiede in der Anzahl der „Patienten unter Risiko" sowie Verschiebungen in den „Patienten unter Risiko" bezogen auf den Zeitverlauf ergeben.

Aus unserer Sicht sind die von Pfizer vorgelegten Analysen somit adäquat.