



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 22. März 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Palbociclib (Ibrance®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	30
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	32
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	32
	2.4 Therapiekosten .....	32
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>37</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>37</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Palbociclib erstmalig am 22. November 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 18. Mai 2017 wurde eine Befristung für die Patientenpopulation b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie und b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO oder 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ibrance am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 28. September 2018 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Palbociclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Palbociclib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, human epidermal Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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.

Hinweis:

Die Gründe für die im Beschluss des G-BA vom 18. Mai 2017 festgelegte Befristung bis zum 1. Oktober 2018 bezogen sich ausschließlich auf die Bewertung von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant für die Patientenpopulationen b1 und b2. Nur diese Teilpopulationen sind Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Die Feststellungen zum Zusatznutzen für die Teilpopulationen a1 und a2 im Beschluss vom 18. Mai 2017 (und Verlängerung der Befristung für die Teilpopulation a1 mit Beschluss vom 20. September 2018) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Die Kombination von Palbociclib mit einem Aromatasehemmer für die Patientengruppe B ist ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, lautet

b1) für postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

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 dagegensprechen.

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: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Ribociclib, Tamoxifen und Toremifen.

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

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

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht. Im

Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

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

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

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

Ribociclib: Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

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 der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung wird in nationalen wie internationalen 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, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.

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

Mit den CDK 4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib stehen zwei weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Beide Wirkstoffe befinden sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren. Diese beiden Wirkstoffe werden derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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

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

Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbilologie 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.

Auch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird auf die besondere Situation der prä-/perimenopausalen Patientinnen im Unterschied zu postmenopausalen Patientinnen hingewiesen, unter anderem den Krankheitsverlauf sowie die Symptomlast betreffend.

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 Fulvestrant wie folgt bewertet:

b1) für postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Für postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 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 finalen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie PALOMA-3 (A5481023) vorgelegt.

In dieser multizentrischen, multinationalen Studie (N=521) wurden prä-/perimenopausale Patientinnen (N=108) und postmenopausale Patientinnen (N=413) 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. In der Studie PALOMA-3 entfielen auf die im Rahmen einer Erstlinientherapie in der metastasierten Situation behandelten Patientinnen ca. 20 % der Studienpopulation, diese Patientinnen waren wie oben beschrieben im adjuvanten Stadium endokrin vorbehandelt worden. Es bleibt offen, inwiefern diese Patientinnen der Zielpopulation der Patientengruppe B zugeordnet werden können.

Stratifizierungsfaktoren bei PALOMA-3 waren Menopausenstatus, Sensitivität gegenüber vorheriger Hormontherapie und Vorliegen viszeraler Metastasen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer neuen oder zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin, die Behandlung abzusetzen.

Die Studie PALOMA-3 begann im September 2013, das geplante Studienende war ursprünglich Januar 2018 und wurde im vorgelegten Dossier mit Januar 2019 angegeben.

In die Studie wurde abweichend von der ursprünglichen Planung mit insgesamt 417 Patientinnen final eine Gesamtzahl von 521 Patientinnen eingeschlossen. Dies war verbunden mit einer nachträglichen Anhebung der Anzahl erforderlicher Ereigniszahlen zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben von 47 % auf 60 %.

Für die Nutzenbewertung wurde für alle Endpunkte außer dem progressionsfreien Überleben (PFS) der Datenschnitt vom 13.04.2018 vorgelegt. Obwohl in PALOMA-3 der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm (Cross-over) nicht erlaubt war, erhielten zum finalen Datenschnitt ca. 17% der Patientinnen im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Palbociclib.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PALOMA-3:

In der Studie PALOMA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Die Studie PALOMA-3 war im Vergleichsarm mit Fulvestrant somit auf eine einzige Therapieoption festgelegt, während die vom G-BA für postmenopausale Frauen festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie neben Fulvestrant – mit den genannten Limitationen - mehrere zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Therapieoptionen umfasst.

Fulvestrant wurde vom G-BA entsprechend der 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 bei Patientinnen mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie vor. Einem entsprechenden Antrag auf eine Zulassungserweiterung für Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern wurde im Jahr 2010 von der EMA<sup>2</sup> aufgrund eines als nicht günstig beurteilten Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht entsprochen. Ein wiederholter Antrag auf eine entsprechende Zulassungserweiterung wurde am 29.05.2017 erneut von der EMA mit der Begründung abgelehnt, dass keine im Vergleich zum ersten Antrag neue Evidenz vorgelegt wurde (s. EPAR zu Fulvestrant<sup>3,4</sup>).

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 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 ausschließlich mit Fulvestrant (plus Goserelin zur Ovarialsuppression) behandelt. Somit 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. Zudem ist Fulvestrant nur für postmenopausale Patientinnen zugelassen. Jedoch stellt Fulvestrant laut Leitlinien auch für prä-/perimenopausale Patientinnen neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. Diese Auffassung wird auch in entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren unterstützt.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten sowie die Daten aus der Studie PALOMA-3 für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

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.

---

<sup>2</sup> European Medicines Agency

<sup>3</sup> European Medicines Agency. Assessment report: Faslodex. 25 Oktober 2010, Seiten 31 und 45

<sup>4</sup> European Medicines Agency. Assessment report: Faslodex. 29 Mai 2017, Seite 40

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.

b1) für postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Studie PALOMA-3: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant<sup>5,6</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen (79,3 % der Studienpopulation)

### **Mortalität**

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	275	34,8 [28,8; 40,1] 161 (58,5)	138	27,1 [22,8; 32,1] 91 (65,9)	0,76 [0,58; 0,98] 0,034
Sensitivitätsanalyse – Ereignisanteil 47 %					
	275	36,6 [28,8; n. e.] 124 (45,1)	138	27,1 [22,8; 32,1] 74 (53,6)	0,75 [0,56; 0,99] 0,045
Sensitivitätsanalyse – Unvollständige Nachbeobachtung					
	275	38,9 [31,2; 44,5] 161 (58,5)	138	30,4 [24,6; 38,1] 91 (65,9)	0,81 [0,63; 1,05] 0,112

### **Morbidität**

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant	Intervention vs. Kontrolle
----------	---------------------------	-------------	----------------------------

<sup>5</sup> Daten aus: IQWiG Addendum (A18-63) zur Dossierbewertung (A18-63), sofern nicht anders indiziert

<sup>6</sup> Datenschnitt 13.04.2018

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b,c</sup></b>					
	275	9,2 [7,5; n. e.] 82 (29,8)	138	3,7 [3,5; 5,4] 75 (54,3)	0,41 [0,30; 0,56] <0,0001
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie<sup>c</sup></b>					
	275	16,2 [13,6; 18,2] 219 (79,6)	138	10,3 [7,4; 13,4] 114 (82,6)	0,71 [0,56; 0,89] 0,003
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	266	1,9 [1,9; 2,8] 187 (70,3)	132	2,8 [1,9; 4,6] 79 (59,8)	1,15 [0,88; 1,49] 0,280
Übelkeit und Erbrechen	266	10,3 [6,5; 15,9] 134 (50,4)	132	6,5 [3,8; 12,0] 65 (49,2)	0,85 [0,63; 1,15] 0,299
Schmerzen	266	9,6 [6,5; 15,9] 141 (53,0)	132	2,8 [2,1; 8,3] 78 (59,1)	0,63 [0,48; 0,84] 0,002 6,8 Monate
Dyspnoe	266	14,8 [9,1; 21,4] 130 (48,9)	132	7,8 [4,6; 24,9] 61 (46,2)	0,80 [0,59; 1,09] 0,161
Schlaflosigkeit	266	8,6 [6,5; 13,8] 145 (54,5)	132	10,2 [4,7; 18,0] 57 (43,2)	1,05 [0,77; 1,43] 0,720
Appetitlosigkeit	266	18,2 [9,0; 25,0] 127 (47,7)	132	14,5 [6,6; 41,6] 54 (40,9)	1,00 [0,73; 1,38] 0,995
Verstopfung	266	8,5 [4,9; 23,5] 126 (47,4)	132	19,3 [5,7; n. e.] 53 (40,2)	1,02 [0,74; 1,41] 0,850
Diarrhö	266	15,9 [12,3; 23,0] 112 (42,1)	132	17,7 [8,3; n. e.] 45 (34,1)	1,00 [0,71; 1,42] 0,965
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	266	7,4 [5,1; 10,6] 148 (55,6)	132	n. e. [8,3; n. e.] 46 (34,8)	1,40 [1,00; 1,96] 0,042 AD: –
Brustsymptome	266	37,9	132	n. e.	0,96

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		[27,2; n. e.] 80 (30,1)		[15,9; n. e.] 32 (24,2)	[0,63; 1,45] 0,851
Armsymptome	266	10,4 [6,9; 14,0] 144 (54,1)	132	6,2 [2,8; 8,3] 69 (52,3)	0,81 [0,60; 1,08] 0,163
Belastung durch Haarausfall	266	n. e. 37 (13,9)	132	n. e. 11 (8,3)	1,43 [0,73; 2,81] 0,300
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte)<sup>c</sup></b>					
	266	2,9 [2,6; 7,4] 168 (63,2)	132	5,7 [2,8; 10,3] 72 (54,5)	1,09 [0,82; 1,43] 0,527

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	266	6,7 [4,7; 10,2] 158 (59,4)	132	4,6 [2,8; 6,7] 76 (57,6)	0,79 [0,60; 1,05] 0,115
körperliche Funktion	266	19,8 [15,9; 34,2] 112 (42,1)	132	21,3 [10,8; n. e.] 46 (34,8)	1,00 [0,70; 1,41] 0,992
Rollenfunktion	266	6,9 [4,6; 12,2] 149 (56,0)	132	5,4 [2,8; 8,6] 71 (53,8)	0,89 [0,67; 1,19] 0,442
emotionale Funktion	266	15,9 [10,2; 30,6] 123 (46,2)	132	7,8 [4,6; 14,5] 64 (48,5)	0,74 [0,54; 1,00] 0,051
kognitive Funktion	266	6,5 [3,7; 14,0]	132	6,5 [4,0; 10,3]	0,99 [0,74; 1,33]

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
		150 (56,4)		68 (51,5)	0,980
soziale Funktion	266	13,8 [6,2; 17,4] 141 (53,0)	132	10,2 [4,5; 17,7] 61 (46,2)	0,91 [0,67; 1,24] 0,591
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Körperbild	266	17,5 [10,8; 28,5] 113 (42,5)	132	14,5 [6,4; n. e.] 49 (37,1)	0,93 [0,66; 1,30] 0,657
Sexuelle Funktion	266	n. e. 74 (27,8)	132	n. e. [25,1; n. e.] 35 (26,5)	0,93 [0,62; 1,40] 0,757
Sexueller Genuss	266	n. e. 36 (13,5)	132	n. e. 12 (9,1)	1,30 [0,67; 2,50] 0,433
Zukunftsperspektive	266	41,9 [18,0; n. e.] 95 (35,7)	132	14,5 [8,3; n. e.] 49 (37,1)	0,73 [0,52; 1,04] 0,080

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	274	0,4 [0,3; 0,5] 270 (98,5)	136	0,3 [0,1; 0,5] 126 (92,6)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	274	n. e. [40,5; n. e.] 57 (20,8)	136	n. e. [26,2; n. e.] 26 (19,1)	0,77 [0,48; 1,24] 0,280
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>					
	274	1,0 [0,9; 1,2]	136	33,2 [20,7; n. e.]	4,54 [3,22; 6,41]

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		215 (78,5)		39 (28,7)	< 0,001 32,2 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	274	n. e. 19 (6,9)	136	n. e. 9 (6,6)	0,73 [0,33; 1,62] 0,417
Abbruch von Palbociclib / Placebo + Fulvestrant	274	n. e. 13 (4,7)	136	n. e. 8 (5,9)	0,56 [0,23; 1,37] 0,181
Abbruch von Fulvestrant	274	n. e. 13 (4,7)	136	n. e. 8 (5,9)	0,56 [0,23; 1,37] 0,181
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Stomatitis (PT, UEs)	274	n. e. 34 (12,4)	136	n. e. 3 (2,2)	4,98 [1,53; 16,28]; 0,003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	274	13,1 [5,7; 26,1] 129 (47,1)	136	26,7 [19,8; n. e.] 35 (25,7)	1,79 [1,23; 2,61]; 0,002
Alopezie (PT, UEs)	274	n. e. 54 (19,7)	136	n. e. 9 (6,6)	2,58 [1,27; 5,23]; 0,007
Augenerkrankung (SOC, UEs)	274	n. e. 70 (25,5)	136	n. e. 19 (14,0)	1,57 [0,94; 2,62]; 0,080
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 3 (1,1)	136	n. e. 5 (3,7)	0,21 [0,05; 0,91]; 0,022
Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 66 (24,1)	136	n. e. 1 (0,7)	31,95 [4,43; 230,37]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 40 (14,6)	136	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	12,0 [2,8; 21,5]	136	n. e. 0 (0)	n. b.

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		141 (51,5)			
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 53 (19,3)	136	n. e. 0 (0)	n. b.

#### Verweise:

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Datenschnitt 05.12.2014

<sup>c</sup> Daten aus: Dossier zu Palbociclib Modul 4B vom 28.09.2018

<sup>d</sup> Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

#### Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: Minimal important Difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war in der Studie PALOMA-3 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In PALOMA-3 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Hauptanalyse zeigt sich für die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen aus der Studie PALOMA-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib plus Fulvestrant verglichen mit Fulvestrant (HR: 0,76 [95%-KI: 0,58; 0,98];  $p < 0,034$ ). Dieses Ergebnis ist jedoch mit gravierenden Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden dargelegt werden.

In der Dossierbewertung des IQWiG<sup>7</sup> wurde zum einen festgestellt, dass in die Studie PALOMA-3 ca. 25 % mehr Patientinnen eingeschlossen wurden als initial geplant war. Dieses Vorgehen war verbunden mit einer nachträglichen, überproportionalen Anpassung des zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben erforderlichen Ereignisanteils von 47 % auf 60 %. Diese Änderung erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem die ursprünglich geplante Anzahl von Ereignissen (47 % sowohl der initialen Anzahl von 417 Patientinnen als auch 47 % der

<sup>7</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

finalen Anzahl von 521 Patientinnen) bereits erreicht worden war, und in Kenntnis von Ergebnissen der ersten zwei Datenschnitte.

Zum anderen wurde festgestellt, dass die vorgelegte Analyse zum Gesamtüberleben eine auffallend hohe Rate fehlender Nachbeobachtungen aufweist. Zudem zeigten sich zwischen den Studienarmen relevant unterschiedliche Anteile an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens (Gesamtpopulation: Palbociclib + Fulvestrant: 10,4 % vs. Placebo + Fulvestrant: 15,5 %).

Aus diesen Gründen gelangt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass die vorgelegte Auswertung zum Gesamtüberleben als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist und die Subgruppenergebnisse zu diesem Endpunkt nicht ausreichend sicher interpretierbar sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Sensitivitätsanalysen vorgelegt, welche die vom IQWiG benannten Kritikpunkte adressierten. In einer ersten Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben wurde der ursprünglich geplante Ereignisanteils von 47 % berücksichtigt. Hinsichtlich der hohen Raten fehlender Nachbeobachtungen wurden zwei zusätzliche Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Diese folgten den Annahmen, dass entweder alle Patientinnen, die vor dem relevanten Datenschnitt zensiert wurden, verstorben sind, oder dass diese Patientinnen bis zum Datenschnitt weiterlebten (und somit alle Zensierungen auf den Zeitpunkt des Datenschnitts verschoben wurden).

Im Rahmen der ersten vorgelegten Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des ursprünglich geplanten Ereignisanteils von 47 % zeigte sich, dass der statistisch signifikante Behandlungseffekt von Palbociclib + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen erhalten blieb. Der Ereignisanteil von 47 % wurde in der Analyse jedoch auf die finale Patientenzahl von 521 Patientinnen bezogen und nicht auf die initial geplante Patientenzahl von 417 Patientinnen.

Bezogen auf die beschriebene nachträgliche, überproportionale Anpassung der erforderlichen Ereigniszahlen in Kenntnis von Ergebnissen der zwei ersten Datenschnitte bleibt unklar, inwieweit eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Ergebnisse aufgrund einer selektiven Beendigung der Studie vorliegen könnte.

Hinsichtlich der Sensitivitätsanalysen zu fehlenden Nachbeobachtungen ist einschränkend zu berücksichtigen, dass unter der ersten beschriebenen Annahme (alle Patientinnen, die vor dem relevanten Datenschnitt zensiert wurden, sind verstorben) aufgrund der höheren Raten unvollständiger Nachbeobachtungen im Kontrollarm nur für die Intervention günstigere Ergebnisse zu erwarten sind. Vor diesem Hintergrund wird diese Analyse als ungeeignet angesehen, die Robustheit des Ergebnisses zum Gesamtüberleben zu belegen.

Die Sensitivitätsanalyse unter der zweiten beschriebenen Annahme unter Verschiebung aller Zensierungen auf den Zeitpunkt des Datenschnitts kann hingegen zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen werden. Der statistisch signifikante Vorteil der Hauptanalyse zum Vorteil von Palbociclib bei postmenopausalen Patientinnen wurde im Rahmen dieser Analyse jedoch nicht bestätigt. Somit kann der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Palbociclib plus Fulvestrant in der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben nicht als robust angesehen werden. Die Sensitivitätsanalyse zeigt auf, dass die statistische Signifikanz des Effekts nur vom Zeitpunkt der Zensierungen abhängen kann.

Die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich des Ergebnisses zum Gesamtüberleben konnten somit im Rahmen der vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht ausgeräumt werden.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Analyseergebnisse zu dem Ergebnis, dass der aus der Hauptanalyse für postmenopausale Patientinnen hervorgehende statistisch signifikante Effekt mit gravierenden Unsicherheiten behaftet ist, weshalb auf Basis der vorliegenden Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass ein signifikanter Effekt von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant auf das Gesamtüberleben vorliegt.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen auf Basis der vorliegenden Daten für postmenopausale Frauen somit nicht belegt.

## 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 bezogen auf postmenopausale Patientinnen statistisch signifikant um 5,5 Monate im Median verlängert (9,2 vs. 3,7 Monate; HR: 0,41 [95%-KI: 0,30; 0,56];  $p < 0,0001$ ).

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 bei postmenopausalen Patientinnen 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.

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.

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

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde post-hoc im Dossier für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

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

bekanntes relevantes Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

In der Studie PALOMA-3 hatten rund ein Drittel der Patientinnen bereits eine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen / metastasierten Erkrankung vor Studienbeginn erhalten: 30,8 % der Patientinnen in der Behandlungsgruppe mit Palbociclib plus Fulvestrant bzw. 36,2 % in der Kontrollgruppe mit Fulvestrant.<sup>8</sup>

Somit wird mit diesem Endpunkt zwar die erste nachfolgende Chemotherapie, jedoch nicht konkret die nachfolgend erstmalig eingesetzte 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 bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

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

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 10 vor. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine Angaben zur Validität der verwendeten MID gemacht wurden.

Die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007<sup>9</sup>) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer stetige Analysen zum Endpunkt EQ-5D VAS nachgereicht. Aufgrund des hohen und im Studienverlauf zwischen den Studienarmen zunehmend unterschiedlichen Anteils an unvollständigen Beobachtungen werden diese Analysen in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

---

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 15 September 2016

<sup>9</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 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 Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Verschlechterung dann als Ereignis bewertet, wenn zu mindestens einem Zeitpunkt nach Erhebungsbeginn eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte auftrat.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 4 Wochen innerhalb der ersten 16 Wochen (Zyklus 1 - 4) sowie alle 8 Wochen im Anschluss sowie zur letzten Untersuchung am Behandlungsende.

Für den Endpunkt „Schmerzen“ zeigte sich bei postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant (HR: 0,63 [95%-KI: 0,48; 0,84]; p=0,002). Hingegen wurde für den Endpunkt „Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib + Fulvestrant nachgewiesen (HR: 1,40 [95%-KI: 1,00; 1,96]; p=0,042). Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer stetige Analysen nachgereicht. Diese werden ebenfalls aufgrund des hohen und im Studienverlauf zwischen den Studienarmen zunehmend unterschiedlichen Anteils an unvollständigen Beobachtungen nicht berücksichtigt. So zeigte sich, dass im Interventionsarm ab Zyklus 11 und im Vergleichsarm bereits ab Zyklus 6 nur noch Daten von weniger als der Hälfte der Patientinnen vorlagen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem hohen Anteil potenziell informativer Zensurierung ergibt, da keine Messungen nach Behandlungsende eingingen und sich aus der medianen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (Palbociclib + Fulvestrant 10,94 Monate vs. Placebo + Fulvestrant 4,30 Monate) eine unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer (11,19 vs. 5,11 Monate) ableitet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant für den Endpunkt Symptomatik daher 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 (Abnahme der Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Verschlechterung dann als Ereignis bewertet, wenn zu mindestens einem Zeitpunkt nach Erhebungsbeginn eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte auftrat.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 4 Wochen innerhalb der ersten 16 Wochen (Zyklus 1 - 4) sowie alle 8 Wochen im Anschluss sowie zur letzten Untersuchung am Behandlungsende.

Es zeigte sich bei postmenopausalen Patientinnen für keinen der vorgelegten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer zu berücksichtigen.

Ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In PALOMA-3 trat im Interventionsarm bei 98,5 % der postmenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 92,6 % der postmenopausalen 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 oder 4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bei postmenopausalen Frauen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib plus Fulvestrant (HR: 4,54 [95%-KI: 3,22; 6,41];  $p < 0,001$ ). Schwere UE traten im Interventionsarm im Median nach 1,0 Monaten und im Vergleichsarm nach 33,2 Monaten auf.

#### *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 für den Abbruch von Palbociclib oder Placebo, von Palbociclib/Placebo plus Fulvestrant und auch von Fulvestrant allein.

#### *Spezifische UE*

Spezifische UE wurden anhand der in der PALOMA-3-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Aufgrund der Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen erfolgt die Auswahl auf Basis der Ereigniszeitanalysen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zu den im Dossier präsentierten Ereigniszeitanalysen für UE mit einer Ereignishäufigkeit von  $\geq 20$  % in mindestens einem Studienarm Analysen zu UE mit einer Ereignishäufigkeit von  $\geq 10$  % bis  $< 20$  % nachgereicht, welche in der vorliegenden Bewertung auch Berücksichtigung gefunden haben.

Es ergeben sich für die Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant statistisch signifikante Nachteile gegenüber Fulvestrant hinsichtlich der Stomatitis, der Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der Alopezie und der Leukopenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ).

Ein Vorteil für Palbociclib plus Fulvestrant zeigt sich für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ).

Da die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen nur bis 28 Tage nach Behandlungsende erfolgte, wird angesichts der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen das Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse (außer für Abbruch wegen UE) aufgrund der potenziell informativen Zensierung grundsätzlich hoch eingestuft. Für den Endpunkt Schwere UE wird wegen des deutlichen Effekts dennoch eine hohe Ergebnissicherheit angenommen.

Das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

### Gesamtbewertung

Aus der Studie PALOMA-3 liegen für postmenopausalen Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität sind die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben mit gravierender Unsicherheit behaftet. Diese rühren insbesondere aus den auffallend hohen und zudem zwischen den Studienarmen relevant unterschiedlichen Anteilen an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung des Überlebens her, weshalb in einem bewertungsrelevanten Ausmaß die Daten zum Überleben der Patientinnen in der Studie nicht bekannt sind. Die hieraus resultierende Unsicherheit konnte auch im Rahmen nachträglich vorgelegter Sensitivitätsanalysen nicht ausgeräumt werden. Der G-BA gelangt daher zu der Feststellung, dass auf Basis der vorliegenden Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass ein signifikanter Effekt von Palbociclib in Kombination im Vergleich zu Fulvestrant auf das Gesamtüberleben vorliegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant somit nicht belegt.

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

Anhand der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität (Endpunkt Gesundheitszustand, Symptomatik) ist ein Zusatznutzen für Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant nicht belegt. Für Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein bedeutsamer statistisch signifikanter 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. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Studie PALOMA-3: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant<sup>10,11</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Prä-/perimenopausale Patientinnen (20,7 % der Studienpopulation)

### **Mortalität**

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	72	38,0 [24,4; n. e.] 40 (55,6)	36	38,0 [22,2; n. e.] 18 (50,0)	1,21 [0,67; 2,16] 0,546
Sensitivitätsanalyse – Ereignisanteil 47 %					
	72	n. e. [24,4; n. e.] 33 (45,8)	36	n. e. [22,2; n. e.] 14 (38,9)	1,34 [0,71; 2,53] 0,374
Sensitivitätsanalyse – Unvollständige Nachbeobachtung					
	72	39,6 [24,6; n. e.] 40 (55,6)	36	n. e. [23,4; n. e.] 18 (50,0)	1,30 [0,73; 2,31] 0,376

### **Morbidität**

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b,c</sup></b>					

<sup>10</sup> Daten aus: IQWiG Addendum (A18-63) zur Dossierbewertung (A18-63), sofern nicht anders indiziert

<sup>11</sup> Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	72	9,5 [7,2; n. e.] 20 (27,8)	36	5,6 [1,8; n. e.] 18 (50,0)	0,44 [0,23; 0,85] 0,012
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie<sup>c</sup></b>					
	72	15,4 [11,3; 21,5] 58 (80,6)	36	6,4 [2,5; 13,9] 32 (88,9)	0,50 [0,32; 0,79] 0,002
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	69	3,3 [1,0; 9,1] 45 (65,2)	34	1,9 [1,0; 8,3] 22 (64,7)	0,87 [0,51; 1,49] 0,659
Übelkeit und Erbrechen	69	5,3 [2,1; 18,7] 42 (60,9)	34	2,8 [1,0; n. e.] 19 (55,9)	0,92 [0,53; 1,59] 0,825
Schmerzen	69	10,5 [3,0; 19,4] 40 (58,0)	34	5,1 [1,0; 22,2] 18 (52,9)	0,58 [0,32; 1,05] 0,085
Dyspnoe	69	21,7 [9,4; n. e.] 28 (40,6)	34	12,3 [1,9; n. e.] 14 (41,2)	0,62 [0,32; 1,20] 0,156
Schlaflosigkeit	69	18,7 [6,7; n. e.] 30 (43,5)	34	40,0 [1,9; 40,0] 13 (38,2)	0,86 [0,44; 1,67] 0,697
Appetitlosigkeit	69	16,1 [7,1; 28,8] 38 (55,1)	34	n. e. [4,6; n. e.] 12 (35,3)	1,12 [0,58; 2,18] 0,639
Verstopfung	69	8,5 [3,2; 41,9] 35 (50,7)	34	12,2 [1,9; 21,8] 17 (50,0)	0,91 [0,50; 1,64] 0,754
Diarrhö	69	16,1 [3,1; n. e.] 32 (46,4)	34	27,6 [12,3; n. e.] 12 (35,3)	1,12 [0,57; 2,19] 0,721
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	69	10,9 [6,4; 20,9] 35 (50,7)	34	6,6 [2,8; 45,6] 15 (44,1)	0,91 [0,48; 1,70] 0,808
Brustsymptome	69	n. e. [33,8; n. e.]	34	n. e. [7,9; n. e.]	0,76 [0,32; 1,80]

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		17 (24,6)		8 (23,5)	0,545
Armsymptome	69	7,4 [2,8; 12,9] 38 (55,1)	34	5,1 [1,9; 12,2] 19 (55,9)	0,79 [0,45; 1,40] 0,435
Belastung durch Haarausfall	69	n. e. 7 (10,1)	34	n. e. 0 (0)	n. b.
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte)<sup>c</sup></b>					
	69	14,3 [2,8; 34,3] 37 (53,6)	34	11,3 [21,8; n. e.] 16 (47,1)	0,74 [0,40; 1,36] 0,307

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	69	6,6 [3,0; 17,6] 39 (56,5)	34	11,3 [1,9; 14,1] 19 (55,9)	0,81 [0,47; 1,41] 0,456
körperliche Funktion	69	24,3 [8,9; n. e.] 30 (43,5)	34	13,5 [4,6; n. e.] 12 (35,3)	0,97 [0,49; 1,92] 0,940
Rollenfunktion	69	11,4 [5,1; 28,1] 35 (50,7)	34	2,9 [1,9; 14,1] 18 (52,9)	0,66 [0,37; 1,18] 0,172
emotionale Funktion	69	14,1 [6,4; n. e.] 32 (46,4)	34	34,4 [1,9; 34,4] 13 (38,2)	0,81 [0,42; 1,57] 0,542
kognitive Funktion	69	6,7 [2,8; 11,5] 41 (59,4)	34	1,9 [1,9; 4,6] 21 (61,8)	0,58 [0,34; 1,01] 0,055

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
soziale Funktion	69	11,4 [3,0; 36,8] 37 (53,6)	34	n. e. [1,9; n. e.] 13 (38,2)	1,13 [0,60; 2,14] 0,674
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Körperbild	69	12,1 [4,7; n. e.] 33 (47,8)	34	12,4 [2,8; n. e.] 11 (32,4)	1,20 [0,59; 2,41] 0,627
Sexuelle Funktion	69	17,7 [8,5; n. e.] 26 (37,7)	34	23,0 [8,7; 23,0] 9 (26,5)	1,31 [0,61; 2,86] 0,501
Sexueller Genuss	69	36,8 [8,5; n. e.] 23 (33,3)	34	n. e. [13,8; n. e.] 5 (14,7)	1,77 [0,66; 4,75] 0,249
Zukunftsperspektive	69	19,8 [13,0; n. e.] 27 (39,1)	34	15,8 [2,8; n. e.] 9 (26,5)	1,06 [0,49; 2,30] 0,872

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	71	0,2 [0,1; 0,4] 71 (100)	36	0,1 [0,1; 0,2] 35 (97,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	71	n. e. 15 (21,1)	36	n. e. [7,9; n. e.] 7 (19,4)	0,82 [0,33; 2,04] 0,664
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>					
	71	0,6 [0,5; 1,0] 63 (88,7)	36	n. e. 9 (25,0)	5,90 [2,91; 11,95] < 0,001 AD: -

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	71	n. e. 5 (7,0)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 5,65 <sup>e</sup> [0,32; 99,48]; 0,237
Abbruch von Palbociclib / Placebo + Fulvestrant	71	n. e. 3 (4,2)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 3,60 <sup>e</sup> [0,19; 67,81]; 0,393
Abbruch von Fulvestrant	71	n. e. 5 (7,0)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 5,65 <sup>e</sup> [0,32; 99,48]; 0,237
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Stomatitis (PT, UEs)	71	n. e. 16 (22,5)	36	n. e. 2 (5,6)	3,51 [0,80; 15,44] 0,077
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	71	3,9 [2,5; 9,2] 40 (56,3)	36	n. e. 6 (16,7)	4,04 [1,71; 9,57] < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	71	n. e. 13 (18,3)	36	n. e. 2 (5,6)	2,54 [0,57; 11,31] 0,205
Augenerkrankung (SOC, UEs)	71	n. e. 16 (22,5)	36	n. e. 1 (2,8)	7,00 [0,92; 53,06] 0,028
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 1 (1,4)	36	n. e. 1 (2,8)	0,26 [0,02; 4,26] 0,309
Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. [36,6; n. e.] 15 (21,1)	36	n. e. 0 (0)	n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 14 (19,7)	36	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	1,4 [0,6; 6,5]	36	n. e. 0 (0)	n. b.

Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		45 (63,4)			
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 14 (19,7)	36	n. e. 0 (0)	n. b.

**Verweise:**

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Datenschnitt 05.12.2014

<sup>c</sup> Daten aus: Dossier zu Palbociclib Modul 4B vom 28.09.2018

<sup>d</sup> Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

<sup>e</sup> Berechnung des IQWiG

**Verwendete Abkürzungen:**

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: Minimal important Difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

Mortalität

*Gesamtüberleben*

In der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Hauptanalyse für die Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Patientinnen aus der Studie PALOMA-3 zeigt sich beim Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gravierenden Unsicherheiten der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-3 wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b1 verwiesen. Diesbezüglich weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer in der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen, die als geeignet angesehen werden, um die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse zu untersuchen, ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterscheid zwischen den Behandlungsgruppen aus.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten für prä-/perimenopausale Frauen kein Zusatznutzen für die Kombinationstherapie aus Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Auch für prä-/perimenopausale Frauen zeigte sich hinsichtlich des PFS ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant (9,5 vs. 5,6 Monate; HR: 0,44 [95%-KI: 0,23; 0,85];  $p = 0,012$ ). Es lag somit eine Verlängerung des PFS um 3,9 Monate im Median vor.

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

Zu weiteren Ausführungen zum Endpunkt PFS wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b1 verwiesen.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Zu weiteren Ausführungen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird auf die Ausführungen unter Patientenpopulation b1 verwiesen.

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

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 10 vor. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine Angaben zur Validität der verwendeten MID gemacht wurden.

Die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007<sup>12</sup>) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer stetige Analysen zum Endpunkt EQ-5D VAS nachgereicht. Aufgrund des hohen und im Studienverlauf zwischen den Studienarmen zunehmend unterschiedlichen Anteils an unvollständigen Beobachtungen werden diese Analysen in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

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

---

<sup>12</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

## *Symptomatik*

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigte sich für keinen der anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhobenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Auch für den Fragenbogen EORTC QLQ-C30 wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer stetige Analysen nachgereicht. Diese werden ebenfalls aufgrund des hohen und im Studienverlauf zwischen den Studienarmen zunehmend unterschiedlichen Anteils an unvollständigen Beobachtungen nicht berücksichtigt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik ist auch bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen 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 Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (Palbociclib + Fulvestrant 11,17 Monate vs. Placebo + Fulvestrant 5,31 Monate) eine unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer (11,66 vs. 5,65 Monate) ableitet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant für den Endpunkt Symptomatik daher nicht belegt.

## Lebensqualität

Auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigte sich für keinen der mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhobenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist wie bei den Ergebnissen zur Symptomatik ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer zu berücksichtigen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In PALOMA-3 trat im Interventionsarm bei 100,0 % der prä-/perimenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 97,2 % der prä-/perimenopausalen 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 oder 4)*

Bei prä-/perimenopausalen Frauen ergab 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: 5,90 [95%-KI: 2,91; 11,95];  $p < 0,001$ ).

### *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 für den Abbruch von Palbociclib oder Placebo, von Palbociclib/Placebo plus Fulvestrant und auch von Fulvestrant allein.

### *Spezifische UE*

Spezifische UE wurden anhand der in der PALOMA-3-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Aufgrund der Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen erfolgt die Auswahl auf Basis der Ereigniszeitanalysen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich zu den im Dossier präsentierten Ereigniszeitanalysen für UE mit einer Ereignishäufigkeit von  $\geq 20\%$  in mindestens einem Studienarm Analysen zu UE mit einer Ereignishäufigkeit von  $\geq 10\%$  bis  $< 20\%$  nachgereicht, welche in der vorliegenden Bewertung auch Berücksichtigung gefunden haben.

Es ergeben sich für die Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen Patientinnen statistisch signifikante Nachteile gegenüber Fulvestrant hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der Augenerkrankung.

Da die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen nur bis 28 Tage nach Behandlungsende erfolgte, wird angesichts der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen das Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse (außer für Abbruch wegen UE) aufgrund der potenziell informativen Zensierung grundsätzlich hoch eingestuft. Für den Endpunkt Schwere UE wird wegen des deutlichen Effekts dennoch eine hohe Ergebnissicherheit angenommen.

### Gesamtbewertung

Für prä-/perimenopausale Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie liegen zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der Studie PALOMA-3 vor.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor. Diesbezüglich sind auch für die vorliegende Teilpopulation der prä-/perimenopausale Patientinnen aus der Studie PALOMA-3 die gravierenden Unsicherheiten der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu berücksichtigen. Diese rühren insbesondere aus den auffallend hohen und zudem zwischen den Studienarmen relevant unterschiedlichen Anteilen an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung des Überlebens her, weshalb in einem bewertungsrelevanten Ausmaß die Daten zum Überleben der Patientinnen in der Studie nicht bekannt sind.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden aufgrund der beschriebenen deutlichen Unsicherheiten hinsichtlich ihrer Interpretation nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein bedeutsamer statistisch signifikanter 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. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Palbociclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 18. 05. 2017.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgenden Patientenpopulationen:

- b1) postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist
- b2) prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist

##### Zu Patientengruppe b1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie PALOMA-3 vor, in der Palbociclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In PALOMA-3 wurden Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorangegangener endokriner

Therapie eingeschlossen. Hier sind die Ergebnisse der PALOMA-3 für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen aus dem Datenschnitt vom 13.04.2018 relevant.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von Fulvestrant in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Mortalität zum Endpunkt Gesamtüberleben waren insbesondere aufgrund der auffallend hohen und zwischen den Studienarmen relevant unterschiedlichen Anteile an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung des Überlebens mit gravierender Unsicherheit behaftet. Diese konnte auch im Rahmen nachträglich vorgelegter Sensitivitätsanalysen nicht ausgeräumt werden. Der G-BA gelangt daher zu der Feststellung, dass auf Basis der vorliegenden Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass ein signifikanter Effekt von Palbociclib in Kombination im Vergleich zu Fulvestrant auf das Gesamtüberleben vorliegt.

In der Kategorie Morbidität ergaben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile. Ergebnisse zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben sowie Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Palbociclib plus Fulvestrant in Bezug auf die schweren unerwünschten Ereignisse sowie überwiegend Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

Es verbleiben weiterhin Unsicherheiten zu den Ergebnissen der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie überwiegend auch zu unerwünschten Ereignissen, für die aufgrund der in den Studienarmen unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen ist.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Zu Patientengruppe b2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie PALOMA-3 vor, in der Palbociclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In PALOMA-3 wurden Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorangegangener endokriner Therapie eingeschlossen. Hier sind die Ergebnisse der PALOMA-3 für die Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Frauen aus dem Datenschnitt vom 13.04.2018 relevant.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von Fulvestrant in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

In der Kategorie Mortalität lag für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind mit gravierender Unsicherheit behaftet, welche insbesondere aus den auffallend hohen und zudem zwischen den Studienarmen relevant unterschiedlichen Anteilen an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung des Überlebens herrühren, weshalb in einem bewertungsrelevanten Ausmaß die Daten zum Überleben der Patientinnen in der Studie nicht bekannt sind.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ergebnisse zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben sowie Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Palbociclib plus Fulvestrant in Bezug auf die schweren unerwünschten Ereignisse sowie bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

Es verbleiben weiterhin Unsicherheiten zu den Ergebnissen der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie überwiegend auch zu unerwünschten Ereignissen, für die aufgrund der in den Studienarmen unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen ist.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **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).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **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: 26. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf)

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

### 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.

### Behandlungsdauer:

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

	500 mg i.m. 1 x monatlich		
	<u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1 x monatlich	12
<b>Für Patientenpopulation b2 zusätzlich)</b>			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<b>Patientenpopulation b1)</b>			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15  Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich  <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich     1 x monatlich	13         12
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Proteinkinase-Inhibitoren			
Everolimus	kontinuierlich	1 x täglich	365
<b>Patientenpopulation b2)</b>			
Aromatasehemmer			
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gestagene			
Medroxyprogesteron acetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Megestrolacetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH <sup>13</sup> -Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13

<sup>13</sup> Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
-------------	----------------	-------------------	---

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palbociclib	125 mg	125 mg	21 Tabletten (3x7)	273 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
<b>Für Patientenpopulation b2 zusätzlich)</b>				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenpopulation b1)</b>				
<b>Aromatasehemmer</b>				
Anastrozol	1 mg	1 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Exemestan	25 mg	25 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
<b>Antiöstrogene</b>				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>				
Everolimus	10 mg	10 mg	90 Tabletten	365 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Patientenpopulation b2)</b>				
Aromatasehemmer				
Exemestan	25 mg	25 mg	100 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Palbociclib	125 mg, 21 Tabletten	2741,61 €	1,77 €	0,00 €	2739,84 €
Anastrozol	1 mg, 120 Tabletten	89,00 € <sup>14</sup>	1,77 €	6,17 €	81,06 €
Everolimus	10 mg, 90 Tabletten	6 752,85 €	1,77 €	874,02 €	5 877,06 €
Exemestan	25 mg, 100 Tabletten	127,20 € <sup>14</sup>	1,77 €	9,19 €	116,24 €
Fulvestrant	250 mg,	2 351,83 €	1,77 €	112,32 €	2 237,74 €

<sup>14</sup> Festbetrag Stufe I

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	6 Fertigspritzen				
Goserelin	3,6 mg, 3 Fertigspritzen	547,46 €	1,77 €	29,70 €	515,99 €
Letrozol	2,5 mg, 120 Tabletten	83,15 € <sup>14</sup>	1,77 €	5,71 €	75,67 €
Leuprorelin	11,25 mg, 2 Fertigspritzen	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Medroxyprogesteronacetat	500 mg, 100 Tabletten	345,66 €	1,77 €	18,53 €	325,36 €
Megestrolacetat	160 mg, 30 Tabletten	471,89 €	1,77 €	25,52 €	444,60 €
Tamoxifen	20 mg, 100 Tabletten	22,13 € <sup>14</sup>	1,77 €	0,88 €	19,48 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. April 2018, eingegangen am 5. April 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Juni 2018 statt.

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 2018 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 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken