



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Palbociclib

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekostenermittlung	19
4. Verfahrensablauf.....	19
5. Beschluss.....	21
6. Anhang.....	27
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B. Bewertungsverfahren	32
1. Bewertungsgrundlagen	32
2. Bewertungsentscheidung.....	32
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2 Nutzenbewertung	32
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	310
5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	315
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	321
5.5	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ.....	350
5.6	Stellungnahme Roche Pharma AG	364
5.7	Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	372
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).....	378
5.9	Stellungnahme Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	389
5.10	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	394
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	400
D.	Anlagen.....	421
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	421
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	439

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die 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 (Ibrance) am 1. Dezember 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 18. Mai 2017 wurde für die Patientenpopulation a1) (Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie) eine Befristung bis zum 1. März 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 20. September 2018 durch eine Befristung bis zum 1. Januar 2021 verlängert. Mit Beschluss des G-BA vom 15. Oktober 2020 wurde die Befristung bis zum 1. Juli 2022 erneut verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ibrance am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 29. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung 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 Methoden¹ 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, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

1. in Kombination mit einem Aromatasehemmer
2. in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

Ibrance ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- Anastrozol

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Letrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

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. Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

die Antiestrogene Tamoxifen, Toremifen; Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib und der PIK3-Inhibitor Alpelisib.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und / oder Strahlentherapie als auch die 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. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

a1) Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 2. Mai 2019, 3. September 2020 und 19. Mai 2022

b1) Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

c1) Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019

d1) Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020

e1) Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020

f1) Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

- 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Konkret sind unter den Aromatasehemmern die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol im Anwendungsgebiet zugelassen und daher von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

Zu den CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für postmenopausale Frauen für die initiale endokrine Therapie dar.

Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie im Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant gezeigt werden.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant als auch in den Nutzenbewertungen zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant konnte bisher bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den aktualisierten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)² sollte die endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, sowohl in der initialen endokrinen Therapie als auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden.

In der S3-Leitlinie werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. Demgegenüber zeigten sich in den jeweiligen Nutzenbewertungen unterschiedlich Ergebnisse zum Zusatznutzen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen ebenfalls als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer stellt vorliegend das zu bewertende Arzneimittel dar.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Palbociclib wie folgt bewertet:

a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

² Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); Version 4.4

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer sind die randomisierten, kontrollierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 relevant. Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Zur Studie PALOMA-4 lagen zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse vor. Aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 lagen dagegen jeweils Ergebnisse zum ersten geplanten Datenschnitt vor und beide Studien waren noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem aktuelleren Dossier zu beiden Studien jeweils Daten zu aktuelleren Datenschnitten vor.

Studie PALOMA-1

Die Studie PALOMA-1 besteht aus einer einarmigen nicht randomisierten Phase-I-Teilstudie und einer randomisierten Phase-II-Teilstudie, in die eine mit PALOMA-2 vergleichbare Patientenpopulation ohne vorangegangene endokrine Therapie eingeschlossen wurde. Die Phase-II-Teilstudie (N = 165) war multizentrisch, randomisiert, offen und verglich die Wirkstoffkombination Palbociclib und Letrozol (N = 84) mit einer Letrozol-Monotherapie (N = 81).

Für die Studie PALOMA-1 liegt im Gegensatz zur vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die auf dem 1. Datenschnitt vom 29.11.2013 basierte, ein aktuellerer Datenschnitt vom 30.12.2016 vor, der offenbar den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben gegen Ende der Studie darstellt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, stellt aber die Ergebnisse zum neuen Datenschnitt im Anhang zu Modul 4 G des Dossiers dar. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dieses Vorgehen damit, dass er aus den Tragenden Gründen der Erstbewertung geschlossen hat, dass die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist, weil in der ersten Bewertung die PALOMA-1-Studie aufgrund methodischer Mängel und einem hohen Verzerrungspotenzial nur supportiv herangezogen wurde.

Grundsätzlich sind für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. Damit ist die Studie PALOMA-1 für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

Allerdings liegen für die Ergebnisse der Studie PALOMA-1, wie bereits in den Tragenden Gründen der Erstbewertung beschrieben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zwei Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis auf Basis der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 infrage gestellt wird.

Studie PALOMA-2

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie PALOMA-2 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden postmenopausale Patientinnen mit lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen durften zuvor noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Endokrine Therapien im (neo-

)adjuvanten Setting waren erlaubt, wobei im Falle einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten Behandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol oder Letrozol) während oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Behandlung kein Rezidiv aufgetreten sein durfte.

Insgesamt wurden 666 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 444) oder Placebo + Letrozol (N = 222) zugeteilt. Die Patientinnen mussten zum Studieneinschluss einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen.

Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie PALOMA-2 begann im Februar 2013. Die Studie wird multizentrisch in 186 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt vom 26. Februar 2016 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen und wurde in der vorangegangenen Nutzenbewertung herangezogen. Der zweite Datenschnitt vom 31. Mai 2017 war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Der dritte Datenschnitt vom 15. November 2021 war gemäß Studienunterlagen für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Im aktuellen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die PALOMA-2-Studie je nach Endpunkt Auswertungen zum zweiten und dritten Datenschnitt vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des dritten und aktuellsten Datenschnitts vom 15.11.2021 relevant.

Studie PALOMA-4

Bei der Studie PALOMA-4 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, in der Palbociclib in Kombination mit Letrozol mit Letrozol verglichen wird. Die Studie wurde ausschließlich mit asiatischen Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren durchgeführt. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS ≤ 1 aufweisen. In die Studie wurden ausschließlich postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben. Bei vorangegangener (neo-)adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol oder Letrozol) durfte während oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Behandlung kein Rezidiv aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 340 Patientinnen im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 169) oder Placebo + Letrozol (N = 171) zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie begann im März 2015. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 31.08.2020 relevant, der gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen war. Ein weiterer Datenschnitt ist für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert.

Metaanalyse:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Metaanalyse mit festem Effekt basierend auf individuellen Patientendaten (IPD) der Studie PALOMA-2 und PALOMA-4 vor und zieht deren Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studien sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen weitestgehend vergleichbar.

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede in Bezug auf Ethnie, Alter und vorangegangene Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation. Die Unterschiede stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den aktuellen dritten Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, vorgenommen worden war. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuellen dritten Datenschnitt vom 15.11.2021. Dabei handelt es sich bei dem zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 um einen ungeplanten Datenschnitt, während der aktuelle dritte Datenschnitt präspezifiziert worden war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Der pharmazeutische Unternehmer begründete dieses Vorgehen im Dossier damit, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes für den Großteil der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und davon auszugehen sei, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität im Wesentlichen unter der Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändert. Somit würden aus dem späteren Datenschnitt keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Das IQWiG führt dazu in der Dossierbewertung aus, dass eine Annahme, die Symptomatik und Lebensqualität würden sich im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht sei. Zudem wurde konkret in der Studie PALOMA-2 die Lebensqualität teilweise auch über das Behandlungsende hinaus erhoben. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers entspricht zudem nicht den Befristungsaufgaben des G-BA, nach denen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden sollten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Vom IQWiG wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 somit für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind. Zwar liegen im Dossier für die Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt dieser Studie vor, allerdings sind diese allein betrachtet nicht aussagekräftig. Damit liegen laut IQWiG insgesamt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität keine verwertbaren Daten vor.

Ferner führt das IQWiG in der Dossierbewertung aus, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. In der Gesamtschau legt das IQWiG dar, dass ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ergibt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme äußert sich der pharmazeutische Unternehmer nicht zu diesem Kritikpunkt des IQWiG aus der Dossierbewertung. In der mündlichen Anhörung wiederholt der pharmazeutische Unternehmer auf Nachfrage, warum die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zum aktuellen finalen Datenschnitt entsprechend der Befristungsaufgabe eingereicht worden sind, seine Argumentation, dass aus dem aktuellen dritten Datenschnitt im Vergleich zum zweiten

Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden könnten, geht aber nicht auf die Kritikpunkte des IQWiG ein.

Der G-BA schließt sich der Kritik des IQWiG vollumfänglich an und stellt seinerseits auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens fest, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind.

Fazit

Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.

Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.

Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen 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. Mai 2017. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientengruppe:

Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

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

- Anastrozol
- oder
- Letrozol
- oder
- Fulvestrant
- oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
- oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in der benannten Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bzw. eine Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten dieser beiden Studien vor. In beiden Studien wird Palbociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol mit Letrozol allein verglichen.

Entsprechend der Befristungsaufgabe der vorangegangenen Nutzenbewertung sollten für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden sollten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

In Bezug auf die Daten zur Lebensqualität und Morbidität ist der pharmazeutische Unternehmer dem nicht nachgekommen. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum ungeplanten zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuelleren dritten Datenschnitt vom 15.11.2021, der zudem präspezifiziert war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Die Daten zur Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 sind dabei allein betrachtet nicht aussagekräftig.

Somit sind die vorgelegten Auswertungen zur Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Studienergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig.

Aussagekräftige Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. Infolge dessen, dass keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität vorliegen, ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die durch Palbociclib hervorgerufene Zunahme von bedeutsamen und zu einem

hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.

Aus diesen Gründen stellt der G-BA fest, dass die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers nicht den Anforderungen entspricht und sich als derart unvollständig erweist, so dass sie einer hinreichend sicheren und sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 Abemaciclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022).

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: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
In Kombination mit einem Aromatasehemmer				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Fulvestrant</i>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12	1 - 2	13
oder				
<i>Tamoxifen</i>				
Tamoxifen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14
oder				
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 2	13
oder				
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

³ Konsistent zur Darstellung des Behandlungsmodus für Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib, sowie Palbociclib, bei dem Fulvestrant u.a. an Tag 29 des 1. Zyklus gegeben wird, wird für Fulvestrant, abweichend von den anderen Wirkstoffen dieses Verfahrens, auf Monate (und nicht Tage) abgestellt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
In Kombination mit einem Aromatasehemmer					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
oder					
<i>Fulvestrant</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
oder					
<i>Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
oder					
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
oder					
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
oder					
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
oder					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
oder					
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €
Anastrozol 1 mg ⁴	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Letrozol 2,5 mg ⁴	120 FTA	61,64 €	1,77 €	3,98 €	55,89 €
Exemestan 25 mg ⁴	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg ⁴	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg ⁴	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	370,10 €	1,77 €	28,38 €	339,95 €
Letrozol 2,5 mg ⁴	120 FTA	61,64 €	1,77 €	3,98 €	55,89 €
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	1,77 €	0,00 €	6 844,34 €
Tamoxifen 20 mg ⁴	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. November 2022

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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2022 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 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. November 2022 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 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	15. November 2022 29. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Palbociclib in der Fassung des Beschlusses vom 18. Mai 2017 (BAnz AT 16.06.2017 B2) zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppe a1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

- Die Angaben unter Palbociclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„Beschuss vom: 18. Mai 2017
In Kraft getreten am: 18. Mai 2017
BAnz AT 16.06.2017 B2

Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT 25.10.2018 B3

Beschluss vom: 22. März 2019
In Kraft getreten am: 22. März 2019
BAnz AT 16.4.2019 B3

Beschluss vom: 18. Juli 2019
In Kraft getreten am: 18. Juli 2019
BAnz AT 26.08.2019 B8

Beschluss vom: 15. Oktober 2020
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020
BANz AT 26.01.2021 B7

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BANz AT 18.01.2023 B4"

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2016):

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

3. in Kombination mit einem Aromatasehemmer
4. in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Ibrance ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) -negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie.

- **Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Patientenpopulation „a1)“ wird wie folgt gefasst:**

„

- a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol
- oder
- Letrozol
- oder
- Fulvestrant
- oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
- oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

1. Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

“

- Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zur Patientenpopulation „a1)“ wird wie folgt gefasst:

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-66) und dem Addendum (A22-120) sofern nicht anders indiziert.

”

- a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen

“

- **Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:**

„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: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf

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

- **Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „a1)“ wie folgt gefasst**

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmer</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Exemestan	425,37 €
Gesamt:	
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 366,27 €
Palbociclib + Exemestan	30 621,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Fulvestrant</i>	
Fulvestrant	4 419,35 €
<i>Tamoxifen</i>	
Tamoxifen	72,20 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Gesamt:	
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 828,81 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 807,40 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Fulvestrant	4 759,30 €
Gesamt:	
Ribociclib + Fulvestrant	34.418,11 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Fulvestrant	4 419,35 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Fulvestrant	28 056,75 €
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Fulvestrant	4 759,30 €
Gesamt:	
Palbociclib + Fulvestrant	34 955,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

- **Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie eingesetzt werden können:

- I. Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Palbociclib
(Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Palbociclib in der Fassung des Beschlusses vom 18. Mai 2017 (BAnz AT 16.06.2017 B2), der zuletzt am 15. Oktober 2020 geändert worden ist, bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppe a1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der AM-RL:

1. Die Angaben zu Palbociclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

- „Beschluss vom: 18. Mai 2017
In Kraft getreten am: 18. Mai 2017
BAnz AT 16.06.2017 B2
- Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT 25.10.2018 B3
- Beschluss vom: 22. März 2019
In Kraft getreten am: 22. März 2019
BAnz AT 16.04.2019 B3
- Beschluss vom: 18. Juli 2019
In Kraft getreten am: 18. Juli 2019
BAnz AT 26.08.2019 B8
- Beschluss vom: 15. Oktober 2020
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020
BAnz AT 26.01.2021 B7
- Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT 02.01.2023 B2“

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2016):

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Ibrance ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) -negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie.



2. Die Feststellungen in „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Patientenpopulation „a1)“ werden wie folgt gefasst:

„a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Anastrozol

oder

– Letrozol

oder

– Fulvestrant

oder

– gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

– Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

– Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

– Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar*

3. Die Feststellung in „2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zur Patientenpopulation „a1)“ wird wie folgt gefasst:

„a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen“

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-66) und dem Addendum (A22-120), sofern nicht anders indiziert.



4. Die Feststellungen in „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„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: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf

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

5. In „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten in „a1)“ wie folgt gefasst:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmer	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Exemestan	425,37 €
Gesamt:	
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 366,27 €
Palbociclib + Exemestan	30 621,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nicht-steroidale Aromatasehemmer	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Fulvestrant	
Fulvestrant	4 419,35 €
Tamoxifen	
Tamoxifen	72,20 €
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Gesamt:	
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 828,81 €
Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	170,00 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 807,40 €
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant	
Ribociclib	29 658,81 €
Fulvestrant	4 759,30 €



Gesamt:	
Ribociclib + Fulvestrant	34 418,11 €
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	
Abemaciclib	23 637,40 €
Fulvestrant	4 419,35 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Fulvestrant	28 056,75 €
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	
Palbociclib	30 196,27 €
Fulvestrant	4 759,30 €
Gesamt:	
Palbociclib + Fulvestrant	34 955,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.“

6. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Palbociclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 24. November 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation a1)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-834)

Modul 1

(PDF 646,52 kB)

Modul 2

(PDF 251,87 kB)

Modul 3A

(PDF 1,22 MB)

Modul 4A

(PDF 61,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Palbociclib (Ibrance)

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/845/>

04.10.2022 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpop

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- Anastrozol

oder

- Letrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Stand der Information: Oktober 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/845/>

04.10.2022 - Seite 2 von 5

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Palbociclib - 2022-07-01-D-834*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 07.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpop

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. November 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

1. **Allgemeine Aspekte**
2. **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
3. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
4. **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
5. **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
6. **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	25.10.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.10.2022
Lilly Deutschland GmbH	24.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	24.10.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ	25.10.2022
Roche Pharma AG	25.10.2022
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	25.10.2022
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	25.10.2022
Novartis Pharma GmbH	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	25.10.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Glastetter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Dzieran	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kullack	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Laufenböck	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Lehmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau PD Dr. Korfel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						

Herr Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ						
Herr Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Emons	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Mißbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH						
Frau Dr. Hofstetter-Springauf	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Lüdemann	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Handrock	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kreuzeder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Palbociclib (IBRANCE®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 4. Oktober 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Internetseite die Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem von der Pfizer Pharma GmbH (pU) eingereichten Dossier für Palbociclib in der Indikation <i>Hormonrezeptor (HR)-positiver, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs</i> veröffentlicht. Die Pfizer Pharma GmbH nimmt nachstehend zu dieser Dossierbewertung Stellung.</p> <p>Aus Sicht der Pfizer Pharma GmbH ist in der Gesamtschau aller Ergebnisse für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Letrozol abzuleiten.</p> <p>Dies begründet sich wie folgt:</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt sich in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der Kombination Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol (PFS: (HR 95%-KI: 0,61 [0,52; 0,71]; $p < 0,0001$); Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: (HR 95%-KI: 0,73 [0,63; 0,85]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zu einem Progress verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um fast ein Jahr, von 13,9 Monate auf 24,9 Monate. Das Risiko für einen Progress reduziert</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich um fast 40 %. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beträgt im Behandlungsarm mit Palbociclib + Letrozol 36,7 Monate, im Vergleichsarm beträgt sie 25,8 Monate. Das Risiko für eine unmittelbar darauf folgende Chemotherapie reduziert sich durch die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol um 27 %.</p> <p>Das PFS besitzt im klinischen Alltag eine große therapie- und patientenrelevante Bedeutung: Es bildet die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der Umstellung auf neue Maßnahmen bzw. Therapien, die mit neuen und teilweise stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind, ist für diese schwer erkrankte Patientenpopulation von großer Bedeutung. Aktuelle Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zeigen auf, dass ca. 40 % der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs in der zweiten Therapielinie eine Chemotherapie erhalten (1). Progredienzangst ist eine starke emotionale Belastung bei Patientinnen mit Krebserkrankungen. Studienergebnisse zeigen, dass erhöhte Progredienzangst auch klinisch relevant ist (2, 3). In mehreren Patientenpräferenzstudien, an welchen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs teilgenommen haben, wurde das Attribut verlängertes progressionsfreies Überleben und Tumorkontrolle als noch wichtiger angesehen als Nebenwirkungen (4-6). Welche Bedeutung ein Progress für die Patientinnen haben kann, wurde für metastasierten Brustkrebs in dem unabhängigen, nationalen PRAEGNANT-Register gezeigt (7, 8). Das Fortschreiten der Erkrankung bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs hat einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hat. Diese Analyse unterstreicht die Bedeutung der Vermeidung von Progression und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zur Aufrechterhaltung der HRQoL. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in der Studie PALOMA-2 gezeigt. Patientinnen ohne Progress profitierten im Vergleich zu Patientinnen mit Progress von einer signifikanten Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL – gemessen anhand des Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast (FACT-B) (9-11).</p> <p>Beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) besteht in der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR 95%-KI: 0,95 [0,80; 1,13]; p = 0,5889). Evidenz aus der Versorgungsrealität zeigt, dass die Behandlung mit Palbociclib einen deutlichen Vorteil in Hinblick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit sich bringt (12-18). In dieser Stellungnahme werden die methodischen Gründe näher erläutert, die verdeutlichen, dass die Aussagekraft der Analyse zum Gesamtüberleben eingeschränkt ist.</p> <p>Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den Unerwünschten Ereignissen (UE) gegenüber, auf die im Rahmen dieser Stellungnahme noch näher eingegangen wird; diese UE betreffen zum großen Teil für die Patientin nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems die in der Regel mit konsequentem, per Fachinformation vorgeschriebenem Therapiemanagement keine negativen Auswirkungen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Patientinnen haben; es handelt sich hierbei um Nebenwirkungen, die typischerweise bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren auftreten (19), die durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel sind (20) und sich somit deutlich von Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen unterscheiden. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig, zwei Punkte zu betonen: Zum einem wirken sich Nebenwirkungs-bedingte Dosisanpassungen gemäß der Fachinformation nicht auf die Wirksamkeit der Therapie mit Palbociclib plus Letrozol aus (21). Zum anderen hat die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und es werden ebenfalls keine vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von UE im Palbociclib + Letrozol-Arm berichtet (basierend auf Daten der Meta-Analyse aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4). Zudem liegt gegenüber der Erstbewertung von 2017 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) in der Studie PALOMA-2 nun auch kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib mehr vor.</p> <p>Aufgrund der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des PFS und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Palbociclib + Letrozol sind die positiven Aspekte und die klinische Relevanz von Palbociclib belegt. Dies gilt auch unter Berücksichtigung eines Nachteils bei den UE, die im Allgemeinen im klinischen Behandlungsalltag und für die Patientinnen sehr gut handhabbar sind. Palbociclib ist seit seiner Erstzulassung im Februar 2015 in den USA vielfach bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt worden und zeichnet sich durch ein bekanntes und gut handhabbares</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheitsprofil ohne kumulative oder verzögerte Toxizitäten aus (22). Nationale und internationale Leitlinien empfehlen heutzutage die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor wie z.B. Palbociclib für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als den Erstlinientherapiestandard (23-25).</p> <p>In dieser Stellungnahme geht die Pfizer Pharma GmbH auf die folgenden Themen ein:</p> <ul style="list-style-type: none">I. Keine Rechtfertigung für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber der Letrozol-Monotherapie auf Basis unerwünschter Ereignisse<ul style="list-style-type: none">A.II. Hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2<ul style="list-style-type: none">B.III. Korrigierte Kaplan-Meier-Plots	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite I.16, Zeile 15-17</p> <p>Seite I.60, Zeile 1-3</p>	<p>1. Keine Rechtfertigung für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber der Letrozol-Monotherapie auf Basis unerwünschter Ereignisse</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>„Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.“</i></p> <p><u>Anmerkung der Pfizer Pharma GmbH:</u> Es ist für die Erstlinientherapie von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs kein geringerer Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol abzuleiten. Dies begründet sich wie folgt:</p> <p><u>Der Nachteil bei den schweren UE zuungunsten von Palbociclib beruht vor allem auf Ergebnissen bei Laborparametern</u></p> <p>Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden</p>	<p><u>Zur Gesamtbewertung:</u> Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; so zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtraten der UE (UE aller Grade und Schwere UE vom Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) sowohl in der Studie PALOMA-2 als auch in der Studie PALOMA-4 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Palbociclib + Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo + Letrozol; es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich SUE, UE, die zum Abbruch der Kombinationstherapie bzw. UE, die zum Tod führen zwischen den Behandlungsarmen. Die Tatsache, dass unter der Therapie mit Placebo + Letrozol keine signifikant vermehrten Therapieabbrüche aufgrund UE und keine erhöhte Rate an schwerwiegenden UE zu beobachten sind, unterstreicht die gute Handhabbarkeit von Nebenwirkungen durch entsprechendes Therapiemanagement, wie beispielsweise eine Dosisreduktion oder eine temporäre Therapieunterbrechung.</p> <p>Die unter der Therapie mit Palbociclib auftretenden UE betreffen zum großen Teil für die Patientin nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, z. B. Neutropenien. Die insgesamt gute Handhabbarkeit von Palbociclib spiegelt sich darin wider, dass sich Monitoring-Empfehlungen gemäß der Fachinformation auf regelmäßige Blutbildkontrollen beschränken (26). Es ist wichtig hervorzuheben, dass die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol hinsichtlich einiger UE nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergehen. Dies</p>	<p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>belegen sowohl die Daten aus der vorliegenden Studie PALOMA-2 als auch Daten aus einer strukturierten Patientenbefragung (27).</p> <p>Erfolgt die Darstellung der schweren UE (\geq Grad 3) ohne Laborparameter, anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, ist der statistisch signifikante Nachteil zuungunsten der Therapie mit Palbociclib (HR 95%-KI: 1,36 [1,07; 1,72]; $p < 0,0103$), im Vergleich zur Analyse, welche die Laborparameter mit einschließt (HR 95%-KI: 6,55 [5,26; 8,16]; $p < 0,01$; Modul 4A, Abb. 4-84) deutlich weniger stark ausgeprägt (siehe Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

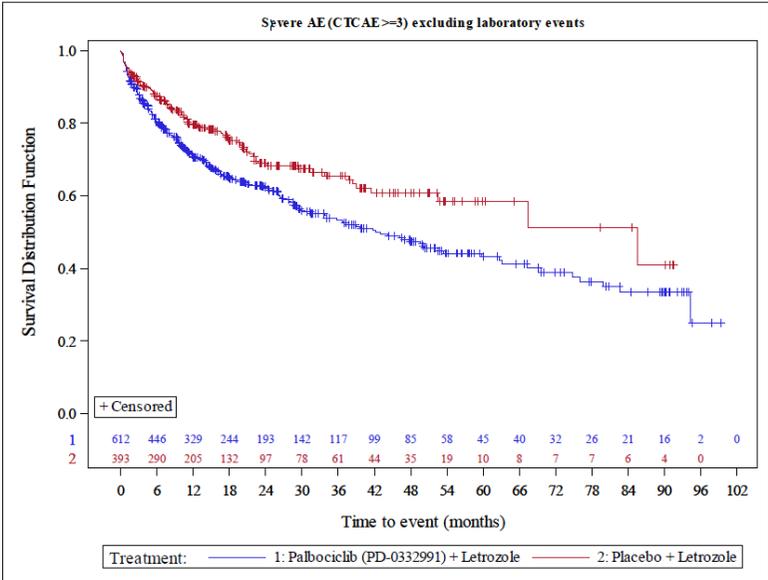


Abbildung 1: Kaplan-Meier Plot für Schwere UE (\geq CTCAE-Grad 3) ohne Laborergebnisse

Die Ursache für die unter einer Therapie mit Palbociclib beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine, durch den Wirkmechanismus verursachte Reduktion der Zellteilungsrate, welche Zellen mit hoher Teilungsrate betrifft. Palbociclib ist ein reversibler, hoch-selektiver Inhibitor der Zyklin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6, die eine wichtige Rolle bei der Zellzyklusregulation spielen (28-32). Als CDK4/6-Inhibitor verhindert Palbociclib die

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen und anderer Zellen mit hoher Teilungsrate durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang aus der Gap1-Phase (G1-Phase) in die Synthese-Phase (S-Phase) des Zellzyklus (33-36). Der suppressive Effekt von Palbociclib beruht auf einem Zellzyklusarrest (= Verweilen [Hemmung der Zellteilung ohne Zelltod]) und eben nicht in einem apoptotischen Effekt wie bei den zytotoxischen Chemotherapien. Aus diesem Grund ist die Palbociclib-induzierte Myelosuppression durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel (20). Im Vergleich dazu sind chemotherapeutische Wirkstoffe, die zur Behandlung des metastasierten Brustkrebs eingesetzt werden, überwiegend für ihre ausgeprägte Toxizität bekannt weil z. B. die Blut bildenden Zellen zerstört werden. Die unter einer Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen sind daher oft irreversibel und/ oder kumulativ und können dadurch weitere Behandlungen mit einer Chemotherapie unmöglich machen. Bei den in den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) sind dabei vor allem hämatologische Toxizitäten und irreversible Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben (37-39). Palbociclib greift als CDK4/6-Inhibitor zwar auch in den Zellzyklus ein, führt aber wie oben dargelegt zu einem reversiblen Arrest des Zyklus und nicht zu einem Absterben der Zelle, wie es bei einer Chemotherapie der Fall ist.</p> <p>Auch in der S3-Leitlinie wird auf die bessere Verträglichkeit einer Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor hingewiesen: „[...] ist damit zu rechnen, dass CDK4/6-Inhibitoren gegenüber den verfügbaren Chemotherapeutika ein deutlich verträglicheres</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nebenwirkungsprofil zeigen als gegenüber Placebo. Darüber hinaus sind die Nebenwirkungen mit etablierten supportiven Maßnahmen sehr gut zu behandeln.“</i> (23). Auch andere, internationale, Leitlinien erwähnen ein gutes Toxizitätsprofil der Klasse der CDK4/6-Inhibitoren (24, 25).</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Nebenwirkungsprofil einer Therapie mit Palbociclib gegenüber den verfügbaren Chemotherapeutika verträglicher ist. Entspräche das Nebenwirkungsprofil dem einer Chemotherapie, wäre die in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 erreichte Behandlungsdauer, die sich in einer medianen Zeit bis zu einem Progress von 24,9 Monaten (basierend auf Daten der Meta-Analyse) widerspiegelt, unmöglich gewesen. In diesem Zusammenhang muss auch auf die Bedeutung der Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie durch eine Therapie mit Palbociclib hingewiesen werden: Die zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika verursachen aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen, welche im Vergleich zur endokrinen Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben, so dass eine Verzögerung dieser Therapien ein patientenrelevantes Behandlungsziel darstellt, auch oder gerade wenn Patientinnen bereits eine Chemotherapie erhalten hatten (40, 41).</p> <p>Diese Hypothese konnte auch in zwei randomisierten Phase II/III Studien belegt werden. Im direkten Vergleich mit der vergleichsweise noch gut verträglichen Chemotherapie Capecitabin,</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität und bessere Verträglichkeit für die Palbociclib-basierte Kombinationstherapie: In der multizentrischen randomisierten Phase-2-Studie YoungPearl wurde anhand von patientenberichteten Fragebögen (EORTC QLQ-30) eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung in den Subskalen physische Funktion, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö bei prämenopausalen Patientinnen, die mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu Capecitabin behandelt wurden, gezeigt (42). Auch in der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie PEARL, in der die Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie mit Capecitabin verglichen wurde, war anhand patientenberichteter Fragebögen unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zur Therapie mit Capecitabin ein besseres Sicherheitsprofil, eine geringere Rate an nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen und eine verbesserte Lebensqualität zu beobachten (43).</p> <p>Zahlreiche Daten aus der Versorgungsrealität belegen zusätzlich, dass die häufig unter Palbociclib-Therapie auftretenden Neutropenien keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. In der prospektiven, nicht-interventionellen, multizentrischen Beobachtungsstudie MADELINE von Richardson et al. (2020) konnte gezeigt werden, dass eine Neutropenie mit keiner Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert war; Symptome wie Schmerzen oder Fatigue traten bei Patientinnen mit einer Neutropenie ebenfalls nicht vermehrt auf (44, 45). Zudem blieb der allgemeine Gesundheitszustand der Patientinnen in der Studie MADELINE – gemessen am Patientenfragebogen Short Form-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>12 (SF-12), der zur Messung des allgemeinen Gesundheitsstatus in Studienpopulationen dient –während der gesamten Behandlung konstant und entsprach im Allgemeinen den veröffentlichten Normen für Personen, bei denen Krebs diagnostiziert wurde. Die Patientinnen beurteilten ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand meist mit „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“ (45). Die retrospektive Multicenterstudienanalyse von El Badri et al. (2021) untersuchte die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei älteren Patientinnen (> 75 Jahre) mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und zeigte, dass im Versorgungsalltag ähnliche Nebenwirkungen auftreten wie in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4, diese jedoch durch eine Dosisreduktion gut zu managen sind, ohne dass die Effektivität der Therapie dadurch negativ beeinflusst wird (13). Dies zeigte sich auch in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4: die in Einzelfällen aufgetretenen febrilen Neutropenien waren bei keiner Patientin klinisch manifestiert in Form einer neutropenischen Sepsis oder neutropenischen Infektion und führten bei keiner Patientin zu einem Therapieabbruch.</p> <p>Unter chemotherapeutischer Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs wird – abhängig von der eingesetzten Substanz – die Häufigkeit febriler Neutropenien zwischen ca. 23 % und 98 % angegeben. Dabei haben insbesondere Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ein erhöhtes Risiko unter chemotherapeutischer Behandlung eine febrile Neutropenie zu entwickeln (46).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Palbociclib ist seit seiner Erstzulassung im Februar 2015 in den USA vielfach bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt worden. Durch regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds und eine Überwachung der Patientinnen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sind die unter einer Therapie mit Palbociclib auftretenden Nebenwirkungen gut in den Griff zu bekommen. Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit Palbociclib von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht wird (26). Basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosisanpassung, eine vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen erfolgen (26). Eine Dosisreduktion geht nicht mit einer Verminderung der Therapieeffektivität einher, wie Analysen zur Studie PALOMA-2 sowie Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigen (13, 21, 27).</p> <p>Aufgrund der klinischen Relevanz der Therapie mit Palbociclib rechtfertigt der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung keinen geringeren Nutzen, wie der G-BA bereits in den Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395) bestätigte (47):</p> <p><i>„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.</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p>In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil von Palbociclib + Letrozol als sehr gut handhabbar. Dieses Gesamtbild wird auch durch die verfügbaren, gepoolten Langzeitdaten nach insgesamt fünf Jahren Nachbeobachtung der drei randomisierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 bestätigt: Palbociclib zeichnet sich durch ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil aus, kumulative oder verzögerte Toxizitäten traten nicht auf (22). Unerwünschte Ereignisse können durch ein sorgfältiges Therapiemanagement auf ein Minimum reduziert werden (23, 48). Wichtig ist an dieser Stelle zu betonen, dass Protokoll-gemäße Dosisanpassungen sich in der Studie PALOMA-2 nicht auf das progressionsfreie Überleben ausgewirkt haben(21, 49).</p> <p><u>Doppelte Zählung der Neutropenien in der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Bei einer Neutropenie handelt es sich um die Verminderung der Zahl der neutrophilen Granulozyten im Blut. Das Ereignis <i>Neutropenie</i> mit Schweregrad ≥ 3 wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 definiert als absolute Neutrophilenzahl $<1000/\text{mm}^3$ und entspricht</p>	

damit der Definition des Ereignisses *Neutrophilenzahl erniedrigt* gemäß CTCAE-Kriterien Version 4.0 (50).

Das IQWiG schließt in seine Bewertung zum Zusatznutzen zunächst den Endpunkt „*Neutropenien*, operationalisiert als bevorzugter Begriff (PT) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), CTCAE-Grad ≥ 3 “ ein und stellt wie folgt fest: „*Die Ereignisse Neutropenie (PT, schweres UE) und Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 anhand identischer Kriterien definiert [...]*“, zieht dann aber beide PT für die Nutzenbewertung mit folgender Begründung heran: „*Da für beide PTs ein großer Anteil an Patientinnen mit Ereignis erfasst wurde, werden in der vorliegenden Datensituation beide PTs für die Nutzenbewertung herangezogen.*“ Der PT *Neutropenien* ist der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und der PT *Neutrophilenzahl erniedrigt* der SOC „Untersuchungen“ zugeordnet. Bei den Ereignissen *Neutropenie* und *Neutrophilenzahl erniedrigt* handelt es sich somit um identische Ereignisse (PT) die unterschiedlichen SOC zugeordnet werden können. Daher wird das gleiche Ereignis doppelt gewertet und vom IQWiG für dasselbe Ereignis jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol abgeleitet.

Vorgeschlagene Änderung:

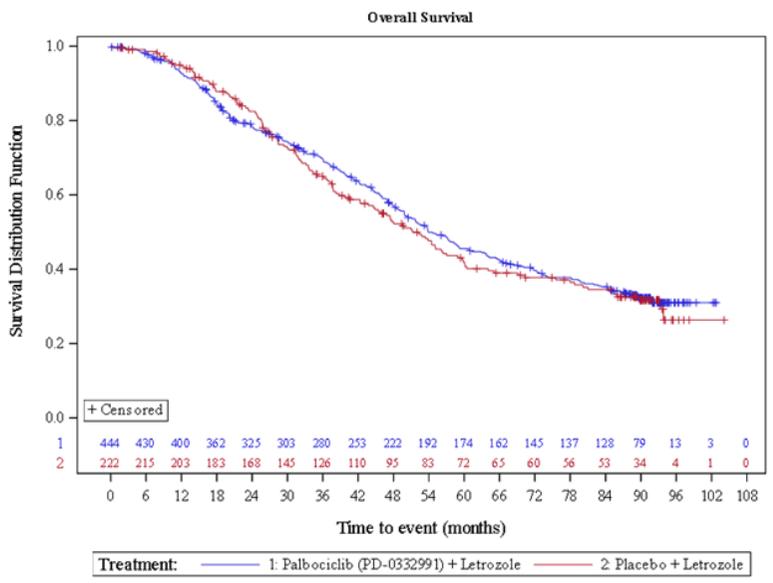
Für die Population der postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie gibt es keinen geringeren Nutzen einer Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol in Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse. Insgesamt besteht ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.13 Zeile 6- 9	<p>2. Hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene besteht für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen ein hohes Verzerrungspotential.“</i></p> <p><u>Anmerkung der Pfizer Pharma GmbH:</u></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung sieht das IQWiG auf Endpunktebene für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential, mit Ausnahme der Endpunkte <i>Abbruch wegen UE</i> und <i>Gesamtüberleben</i>. Nachfolgend wird erläutert, warum in der Studie PALOMA-2 auch für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ein hohes Verzerrungspotential vorliegt und daher ein potenzieller OS-Vorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der Ergebnisse</p>	<p><u>Zur Gesamtbewertung:</u></p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p>

<p>des Endpunkts OS innerhalb der Studie PALOMA-2 nicht nachweisbar ist. Im Rahmen dieser Diskussion wird außerdem darauf eingegangen, dass sich bei der Erhebung des OS als Studienendpunkt in einer RCT Probleme methodischer Art ergeben können, so dass die Interpretation der Ergebnisse zum OS nicht immer eindeutig ist und OS-Ergebnisse in früheren Nutzenbewertungen bereits unterschiedlich interpretiert wurden. Weiterhin wird erklärt, warum bei der Interpretation der OS-Ergebnisse auch Evidenz aus der Versorgungsrealität berücksichtigt werden muss.</p> <p><i>Potenzieller OS-Vorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet, durch Verzerrungen der Studie PALOMA-2 nicht nachweisbar</i></p> <p>Zum Datenschnitt am 15. November 2021 wurden 273 (61,5 %) Todesfälle im Palbociclib + Letrozol-Behandlungsarm und 132 (59,5 %) Todesfälle in der Kontrollgruppe berichtet. Die Analyse des Gesamtüberleben zeigt in der Studie PALOMA-2 keinen signifikanten Vorteil (HR 95%-KI: 0,96 [0,78; 1,18]; p = 0,6755) zugunsten der Behandlung mit Palbociclib + Letrozol. Numerisch ist die mediane Überlebenszeit unter Palbociclib + Letrozol um ca. 3 Monate gegenüber dem Kontrollarm verlängert.</p> <p>In der Studie PALOMA-2 konnten die Patientinnen nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel (Treatment Switching) von der Vergleichsintervention Placebo zur Prüfintervention Palbociclib war jedoch in der Studie gemäß Protokoll nicht erlaubt. Zum aktuellen Datenschnitt haben 24 % der Patientinnen aus dem Placebo + Letrozol-Arm nach Beendigung der Studientherapie eine Palbociclib-basierte Therapie erhalten (51).</p> <p>Der im Dossier vorliegende Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 zeigt für den Kontrollarm im Gegensatz zu anderen Studien, die CDK 4/6-Inhibitoren</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
--	---

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersuchen und einen eher geradlinigen Verlauf der Kurve aufweisen, einen Knick zu Monat 36 und 54 (siehe Abbildung 2).</p>  <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben (OS) für die Therapie Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol</p>	

<p>Diese Abflachung der Kurve führt dazu, dass der Kontrollarm in der Studie PALOMA-2 deutlich besser läuft als in vergleichbaren Studien (52, 53). Dies ist aus einer Kombination von Effekten begründet.</p> <p>Zum einen gibt es hohe Lost-To-Follow-Up (LTFU)-Werte und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0 Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint: Das mediane Gesamtüberleben des Placebo + Letrozol Arms als auch der LTFU übertrifft mit 85,9 Monaten das mediane Überleben der Gesamtstudie von 51,2 Monaten deutlich. Darüber hinaus fällt das unproportionale Verhältnis der LTFU zwischen dem Palbociclib-Arm und dem Kontrollarm (11,3 % versus 27,5 %) auf. Ähnlich unerwartete Ergebnisse liefert die Subgruppe der <i>de novo</i> metastasierten Patientinnen mit einem HR von 1,33, welches per se der bereits vorhandenen Evidenz aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-4 bzw. der Studie P-REALITY X widerspricht. Sowohl in der Studie PALOMA-1 (HR 95%-KI: 0,96 [0,57; 1,62]), PALOMA-4 (HR 95%-KI: 0,74 [0,35; 1,58]) als auch in der Studie P-REALITY X (HR 95%-KI: 0,68 [0,55; 0,84]) finden sich konsistente und gleichgerichtete Effekte beim OS entgegengesetzt zur Studie PALOMA-2. Betrachtet man die LTFU-Raten dieser Subgruppe, zeigt sich wie in der ECOG 0 Subgruppe eine hohe Disproportionalität zwischen dem Palbociclib-Arm und dem Kontrollarm (10,2 % versus 23,5 %), die zu einer hohen Verzerrung für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 beiträgt.</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich ein höherer Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der Postprogressionstherapie bei den Patientinnen mit frühem Progress, d. h. im Placebo-Arm: 27 % der Patientinnen im Kontrollarm erhielten bei Progress einen CDK4/6-Inhibitor gegenüber 12 % im Palbociclib + Letrozol-Arm (51). Dadurch kann die Verlängerung der Überlebenszeit zuungunsten des Palbociclib-Arms verzerrt werden.</p>	
--	--

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der oben angeführten Punkte ist ein potenzieller OS-Vorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet, durch eine Verzerrung der Studie PALOMA-2 für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht nachweisbar.</p> <p>Allgemein lässt sich feststellen, dass insbesondere bei Krebserkrankungen mit langer medianer Überlebenszeit nach dem Fortschreiten der Erkrankung in klinischen Studien oft kein verbessertes OS (trotz einer Verlängerung von PFS) nachgewiesen werden kann. Dies ist möglicherweise auf die geringe Stichprobengröße, die Überschneidung von Behandlungen und dem Verwässerungseffekt mehrerer aufeinander folgender Behandlungen zurückzuführen (16).</p> <p>Aufgrund dessen sollte auch weitere Evidenz, wie beispielsweise Evidenz aus der Versorgungsrealität, berücksichtigt werden. Der Versorgungsalltag zeigt, dass die Behandlung mit Palbociclib einen deutlichen Vorteil in Hinblick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit sich bringt. In der retrospektiven Kohortenstudie P-REALITY X von Rugo et al. (2022) wurde das Gesamtüberleben 2.888 postmenopausaler Frauen und Männer (N = 29) mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder eine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer als Erstlinientherapie erhalten haben, untersucht (16, 54). Datenbasis war die Flatiron Health Longitudinal Database, welche >3 Millionen Patientenakten in den USA beinhaltet. Die Ergebnisse der Studie P-REALITY X zeigen über verschiedene Methoden der Confounder-Adjustierung hinweg</p>	

konsistente Effekte mit einem klinisch relevanten und signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting [sIPTW]: 49,1 Monate versus 43,2 Monate; HR 95%-KI: 0,76 [0,65; 0,87]; $p < 0,0001$); siehe Abbildung 3 und basieren auf einer großen Stichprobe, welche exakt dem Anwendungsgebiet entspricht, das Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist (16). Zur Validierung des sIPTW-Verfahrens wurde ein Propensity Score Matching (PSM; Sensitivitätsanalyse) durchgeführt: hier betrug das mediane OS 57,8 Monate (95%-KI: 47,2; nicht abschätzbar) in der Palbociclib-Gruppe und 43,5 Monate (95%-KI: 37,6; 48,9) in der Aromatase-Inhibitor-Gruppe (HR 95%-KI: 0,72 [0,62-0,83]; $P < 0,0001$) (16). Sowohl die sIPTW-Analyse als auch die PSM-Analyse machen die beiden Therapiegruppen hinsichtlich wichtiger Patientencharakteristika vergleichbar.

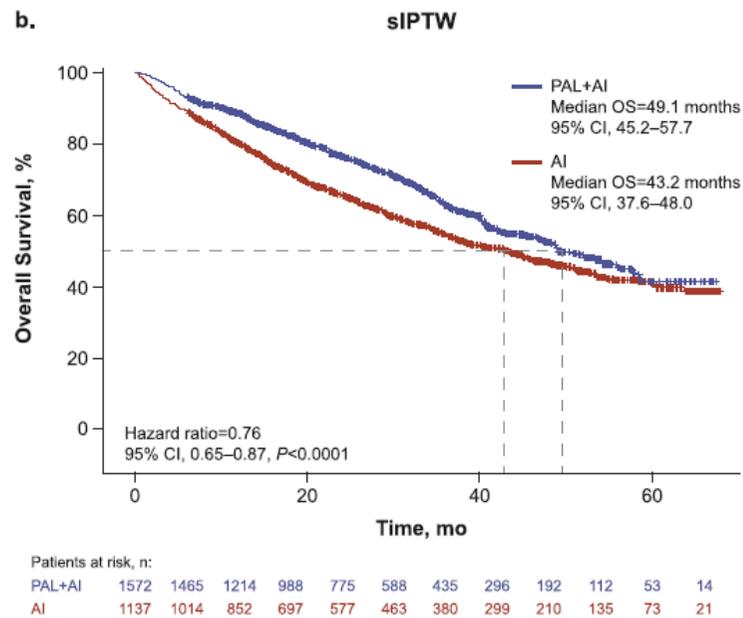


Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben (OS) für die Therapie Palbociclib + AI im Vergleich zu einer AI-Monotherapie (sIPTW-Analyse)

Quelle: (16)
AI: Aromatase-Inhibitor; NE: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PAL: Palbociclib; PSM: Propensity Score Matching; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting

Die Ergebnisse der Studie P-REALITY X spiegeln die Effektivität einer Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie in der klinischen Routine wider und zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil der Kombinationstherapie mit Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet (16).

Weitere Analysen, z. B. die retrospektive Analyse von DeMichele et al. (2021), die elektronische Gesundheitsdaten der Flatiron Health Analytic Database heranzieht (12), die nachfolgende Veröffentlichung von Brufsky et al. (2022) bei Patientinnen mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen (17), eine retrospektive Analyse älterer Patientinnen (> 75 Jahre) von El Badri et al. (2021) (13) sowie die Ergebnisse einer großen einarmigen retrospektiven Beobachtungsstudie in den USA und Europa (IRIS) (14, 15, 18) bestätigen die positiven Aspekte einer Palbociclib-Kombinationstherapie auf das Gesamtüberleben von postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs im Versorgungsalltag.

Aktuelle Daten aus dem Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting Register (PRAEGNANT), einem nationalen, prospektiven, praxisbezogenen Register, das Patientinnen mit einem primären und

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs einschließt, demonstrieren den Wandel des Therapiestandards nach Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren im Praxisalltag im zeitlichen Verlauf (55, 56): Dies belegt, dass sich die endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor – seit der Erstzulassung von Palbociclib in der Europäischen Union im November 2016 – zum Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs etabliert hat. Ein medianes Gesamtüberleben von 61,2 Monaten (Therapiebeginn 2016 - 2017), das den Daten des PRAEGNANT-Registers (55, 56) zu entnehmen ist, spiegelt die Wirksamkeit aller zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren inkl. und in dieser Zeitspanne vor allem Palbociclib wider und entspricht medianen Gesamtüberlebenszeiten von über 5 Jahren, die auch bereits in klinischen Studien, (52)) gezeigt werden konnte.</p> <p>Die Effektivität der gesamten Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren im Hinblick auf das PFS und OS wird in einem von Piezzo et al. (2020) durchgeführten systematischen Review inklusive einer Meta-Analyse von insgesamt acht RCT deutlich, in den die Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 (Ribociclib), MONARCH-2 (Abemaciclib) und PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 (Palbociclib) einbezogen wurden (57): Hierbei ergab der Gesamtschätzer für das Gesamtüberleben auf Basis der Meta-Analyse ein HR 95%-KI: 0,76 [0,68; 0,85]; $p < 0,0001$, also einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor. Für den Wirkstoff Palbociclib zeigt sich bei gepoolten Daten für OS der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, der knapp die statistische Signifikanz verfehlt (HR 95%-KI: 0,83 [0,68; 1,02]) (57).</p> <p>Außerdem konnte anhand einer in der Studie PALOMA-2 präspezifizierten kombinierten Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in der Subgruppe der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall (DFI, Disease free interval) > 12 Monaten ein Vorteil beim Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Letrozol-Monotherapie gezeigt werden, bei der in der PALOMA-2 Studie das LTFU mit 17 % versus 15 % weniger disproportional war als in der ITT: im Arm mit Palbociclib + Letrozol war das Gesamtüberleben in der Meta-Analyse mit 64,0 Monaten deutlich verlängert im Vergleich zu 44,6 Monaten mit einer Letrozol-Monotherapie (HR 95%-KI: 0,763 [0,551-0,982]) (siehe Abbildung 4 , (51)).</p>	

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

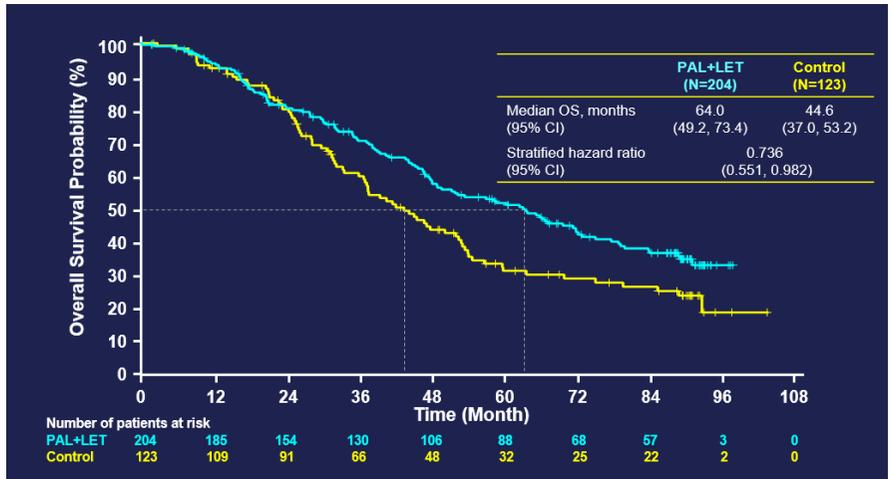


Abbildung 4 : Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben (OS) in der Subgruppe der Patientinnen mit einem DFI > 12 Monate

Quelle: (51)

CI: Konfidenzintervall; DFI: Krankheitsfreies Intervall; LET: Letrozol; N: Anzahl Patientinnen; OS: Gesamtüberleben; PAL: Palbociclib

Frage zur unterschiedlichen Bewertung des Verzerrungspotentials von OS bei den Studien PALOMA-3 und PALOMA-2 durch den G-BA

In der Studie PALOMA-3 konnte für postmenopausale Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber der zVT Fulvestrant gezeigt werden (HR 95%-KI: 0,76 [0,58; 0,98]; p = 0,0335) (58). In seinen Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung bewertet der G-BA im

Jahr 2019 das Ergebnis als mit gravierenden Unsicherheiten behaftet (47). Der G-BA stellte u. a. fest, dass die Analyse eine hohe Rate fehlender Nachbeobachtungen aufwies (> 10 % in beiden Behandlungsarmen). Darüber hinaus zeigten sich zwischen den Studienarmen Palbociclib + Fulvestrant und Placebo + Fulvestrant unterschiedliche Anteile an Patientinnen mit unvollständiger Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens: 10,4 % vs. 15,5 % (47, 59). Aufgrund der Ergebnisse verweist der G-BA auf die Schlussfolgerung des IQWiG in seiner Dossierbewertung vom 20.12.2018, dass die Auswertung als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist und dass die Subgruppenergebnisse nicht ausreichend sicher interpretierbar sind (47, 59).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte die Pfizer Pharma GmbH dem G-BA umfassende Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit der Ergebnisse zu untermauern. Aus Sicht des G-BA konnten die Unsicherheiten hinsichtlich des Ergebnisses zum Gesamtüberleben nicht ausgeräumt werden, so dass der G-BA in seinem Beschluss aus dem Jahr 2019 zu dem Schluss kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei (60).

In der Studie PALOMA-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde vom IQWiG aufgrund potenziell informativer Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt – mit Ausnahme von OS und Abbruch wegen UE. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials beurteilt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch. Diese Einschätzung beruht auf der Effektgröße und dem frühen Auftreten der Ereignisse im Studienverlauf bevor Zensierungen im kritischen Maße einsetzen (61).

Im Modul 4 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung wurden die Hinweise auf informative Zensierung und nicht plausible Ergebnisse für die Subgruppen ECOG 0 und *de novo* metastasiert der

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie PALOMA-2 ausführlich dargelegt. Zum einen gibt es hohe LTFU-Werte (11,3 % im Palbociclib-Arm vs. 27,5 % im Kontrollarm) und zum anderen ist das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe innerhalb der ECOG 0-Gruppe so lang, dass dies jeder Evidenz widerspricht und damit nicht plausibel erscheint. Dies führt dazu, dass hier von einer hohen Verzerrung für das Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 ausgegangen wird.</p> <p>Zusammengefasst wurde das Verzerrungspotenzial der Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 unterschiedlich beurteilt. Für die Pfizer Pharma GmbH ist es nicht nachvollziehbar, wie die unterschiedlichen Einschätzungen zustande kommen.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in klinischen Studien nicht immer eindeutig ist und ein potenzieller Überlebensvorteil nicht immer gezeigt werden kann. Evidenz außerhalb klinischer Studien zeigt deutlich die Vorteile einer Therapie mit Palbociclib beim Gesamtüberleben und sollte daher bei der Beurteilung des Nutzens von Palbociclib berücksichtigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt OS ist in der Studie PALOMA-2 als hoch verzerrt anzusehen, daher kann ein potenzieller OS-Vorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Verzerrungen nicht nachgewiesen werden. Zahlreiche ergänzende Evidenz aus dem Versorgungsalltag</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestätigt die positiven Effekte einer Palbociclib-Therapie mit Blick auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens.	
Seite I.36 Zeile 33-36 Seite I.48 Zeile 1- 5	<p>3. Korrigierte Kaplan-Meier-Plots</p> <p>Anmerkung des IQWiG: <i>„Davon unabhängig sind die Verläufe der vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorlegten Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 unplausibel (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 4.3).“</i></p> <p><i>„Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben, sind die Verläufe der vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorlegten Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 unplausibel, da die dargestellten Verläufe offensichtlich nicht mit den vom pU vorgelegten Werten in den Ergebnistabellen übereinstimmen.“</i></p> <p>Anmerkung der Pfizer Pharma GmbH: Das IQWiG beurteilt die in Modul 4A vorlegten Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und</p>	<p><u>Zur Gesamtbewertung:</u> Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbruch wegen UE in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zu Recht als nicht plausibel. Hier stimmt die Pfizer Pharma GmbH zu.</p> <p>Die korrigierten Kaplan-Meier-Kurven sind im Anhang dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in Modul 4A vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind nicht korrekt, daher sind die mit dieser Stellungnahme vorgelegten korrigierten Kaplan-Meier-Kurven für die Nutzenbewertung heran zu ziehen.</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hartkopf A. Therapy Landscapes AND Molecular Markers - The german PRAEGNANT Registry. ESMO Breast Cancer 2022.
2. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors (Seite 13-33) - Recent Results in Cancer Research - Series Editors: P. M. Schlag ·and H.-J. Senn, Editors: Ute Goerling and Anja Mehnert - Psycho-Oncology. 2018.
3. Simard S, Thewes B, Humphris G, Dixon M, Hayden C, Mireskandari S, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv.* 2013;7(3):300-22.
4. Smith ML, White CB, Railey E, Sledge GW, Jr. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):83-9.
5. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1090-8.
6. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment.* 2013;142(3):603-9.
7. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018;37:154-60.
8. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry: Supplemental Material. *Breast.* 2018;37:154-60.
9. Harbeck N, Iyer S, Bhattacharyya H, Mori A, Ettl J. Advanced Breast Cancer - Fourth ESO-ESMO International Consensus Conference: Abstract OR65: Impact Of Disease Progression Status On Time To Deterioration Of Patient Reported Health Related Quality Of Life In Forst Line ER+ HER2-VE Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients In The PALOMA-2 Study. 2017.
10. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* 2018;29(4):888-94.
11. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Supplementary Figures. *Ann Oncol.* 2018;29(4):888-94.
12. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):37.

13. El Badri S, Tahir B, Balachandran K, Bezecny P, Britton F, Davies M, et al. Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients \geq 75 years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study. *Breast*. 2021;60:199-205.
14. Mycock K, Zhan L, Hart K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, et al. Real-world treatment of patients with palbociclib for HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: the Europe IRIS study. *Future Oncol*. 2022;18(3):349-62.
15. Mycock K, Zhan L, Taylor-Stokes G, Milligan G, Ghale A, Mitra D. 177P: Real World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Associated with Palbociclib Combination Therapy in Germany: Results from the IRIS Study - Presented at the (Virtual) Annual ESMO Breast Cancer Conference; May, 23-24, 2020; Berlin, Germany 2020.
16. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):114.
17. Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-World Effectiveness of Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for Metastatic Breast Cancer With Lung or Liver Metastases: Flatiron Database Analysis. *Front Oncol*. 2022;12:865292.
18. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast*. 2019;43:22-7.
19. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039-48.
20. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000-8.
21. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist*. 2019;24(12):1514-25.
22. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA, Cristofanilli M, Colleoni M, Loi S, et al. Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up. *Oncologist*. 2021;26(5):e749-e55.
23. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OL, Langversion 4.4 – Juni 2021.
24. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.

25. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
26. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2022. 2022.
27. Richardson D, Zhan L, Reynolds M, Odom D, Hollis K, Mitra D, et al. 501 Poster - The impact of advanced or metastatic breast cancer or its treatment on productivity, energy, and physical activity among palbociclib participants of the MADELINE study. *European Journal of Cancer.* 2020;138:S100-S1.
28. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996;274(5293):1672-7.
29. van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science.* 1993;262(5142):2050-4.
30. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell.* 1995;81(3):323-30.
31. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016;6(4):353–67.
32. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13(12):1501-12.
33. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17.
34. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-20.
35. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77.
36. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(11):1427-38.
37. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2017.
38. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020.
39. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
40. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
41. Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-

positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Leipzig 2016.

42. Lee S, Im SA, Kim GM, Jung KH, Kang SY, Park IH, et al. Patient-Reported Outcomes of Palbociclib Plus Exemestane with GnRH Agonist versus Capecitabine in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Prospective, Open-Label, Randomized Phase II Trial (KCSG-BR 15-10). *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
43. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol*. 2021;32(4):488-99.
44. Richardson D, Zhan L, Reynolds M, Odom D, Hollis K, Mitra D, et al. The effect of neutropenia on patient-reported functioning and quality of life (QOL) among palbociclib participants of the MADELINE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):1064-.
45. Richardson D, Zhan L, Mahtani R, McRoy L, Mitra D, Reynolds M, et al. A prospective observational study of patient-reported functioning and quality of life in advanced and metastatic breast cancer utilizing a novel mobile application. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(1):113-24.
46. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(4):239-45.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019.
48. Cazzaniga ME, Danesi R, Girmenia C, Invernizzi P, Elvevi A, Uguccioni M. Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):483-94.
49. Zheng J, Yu Y, Durairaj C, Amantea M, Dieras V, Finn R, et al. Abstract P5-21-21: Palbociclib exposure-response analyses in the treatment of hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Cancer Research*. 2018;78(4_Supplement):P5-21--P5--.
50. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. Final Protocol Amendment 7, 15 October 2015.
51. Finn R, Rugo H, Diéras V, Harbeck N, Im S-A, Gelmon K, et al. Oral presentation: Overall Survival (OS) With First-Line Palbociclib Plus Letrozole (PAL+LET) Versus Placebo Plus

- Letrozole (PBO+LET) in Women With Estrogen Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses From PALOMA-2. Presented at the 2022 ASCO Annual Meeting. 2022.
52. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-50.
 53. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Abemaciclib (Verzenios). 2022.
 54. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. 169P Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. *Annals of Oncology.* 2022;33:S202.
 55. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg HC, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(10):1055-67.
 56. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg HC, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Supplementary material. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(10):1055-67.
 57. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al. Progression free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2020.
 58. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®) - Modul 4B - Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. 2018.
 59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 701. Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A18-63. 2018.
 60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019.
 61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2022

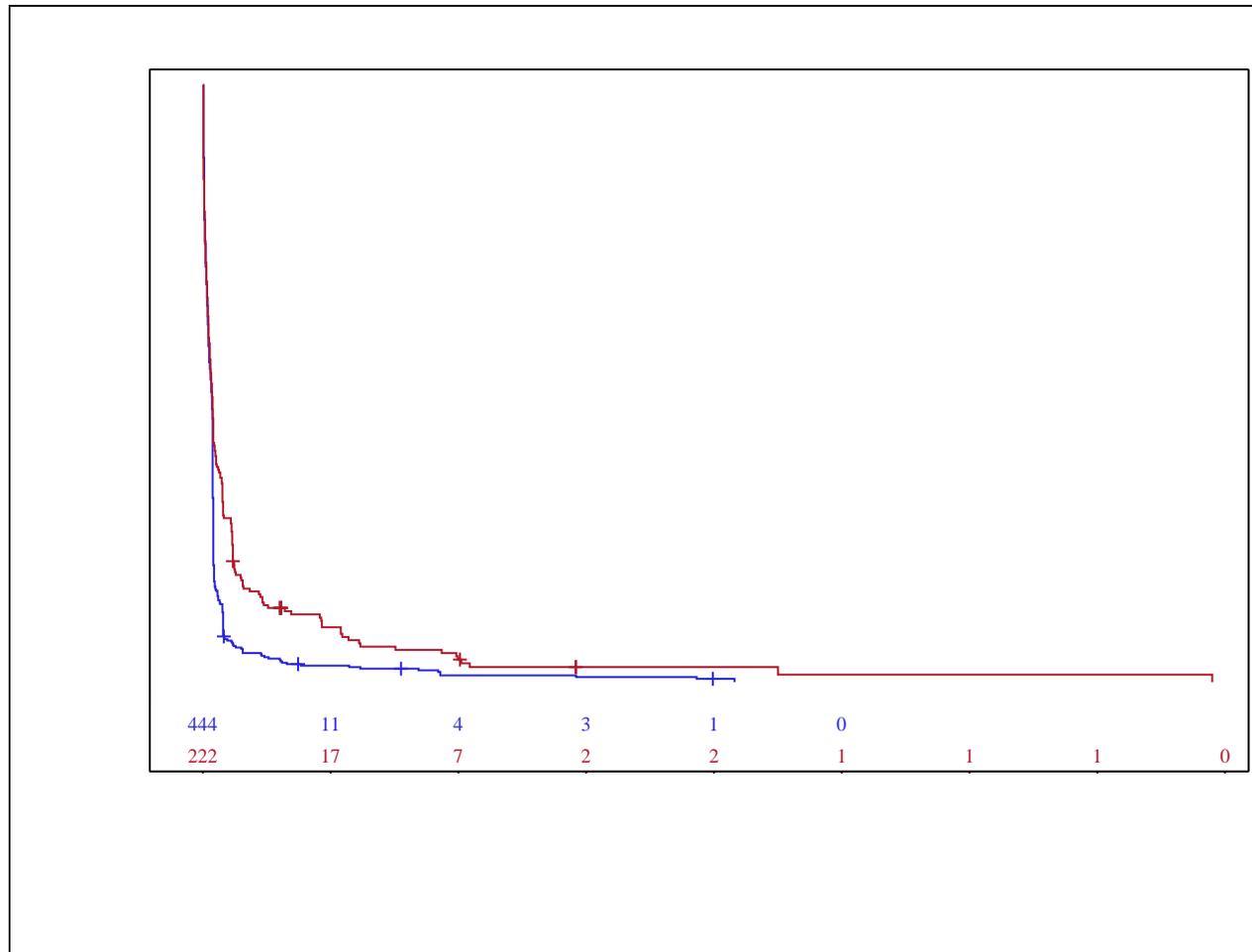
Anlage zur Stellungnahme von Pfizer

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

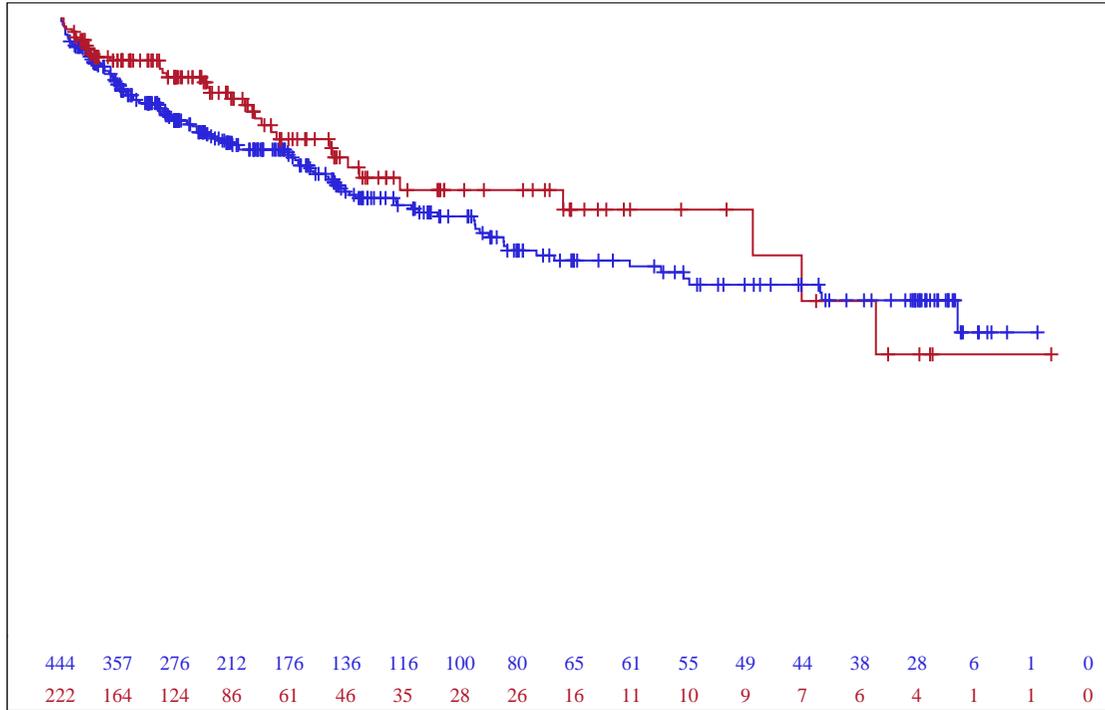
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

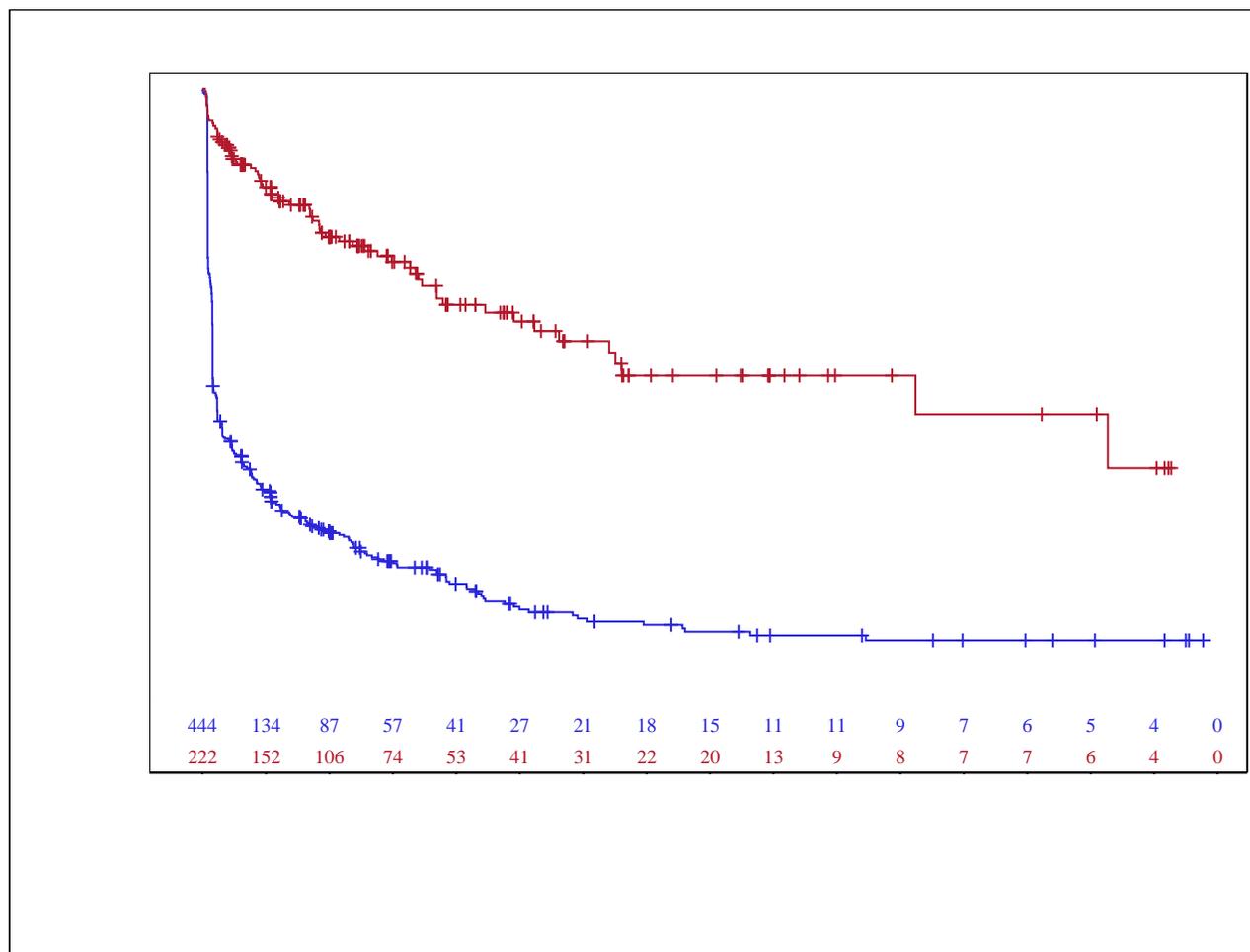
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3)

Safety Analysis Set



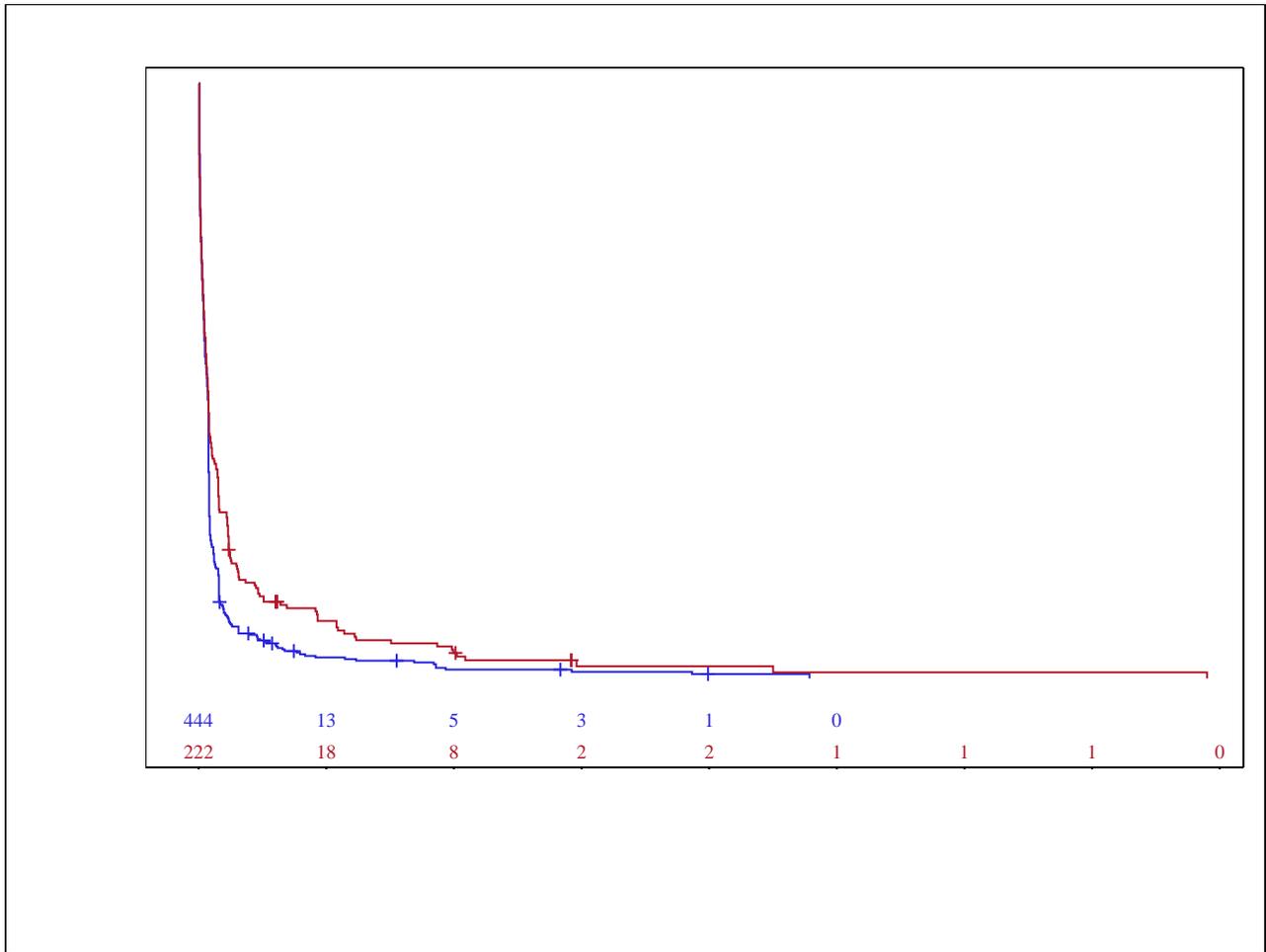
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set

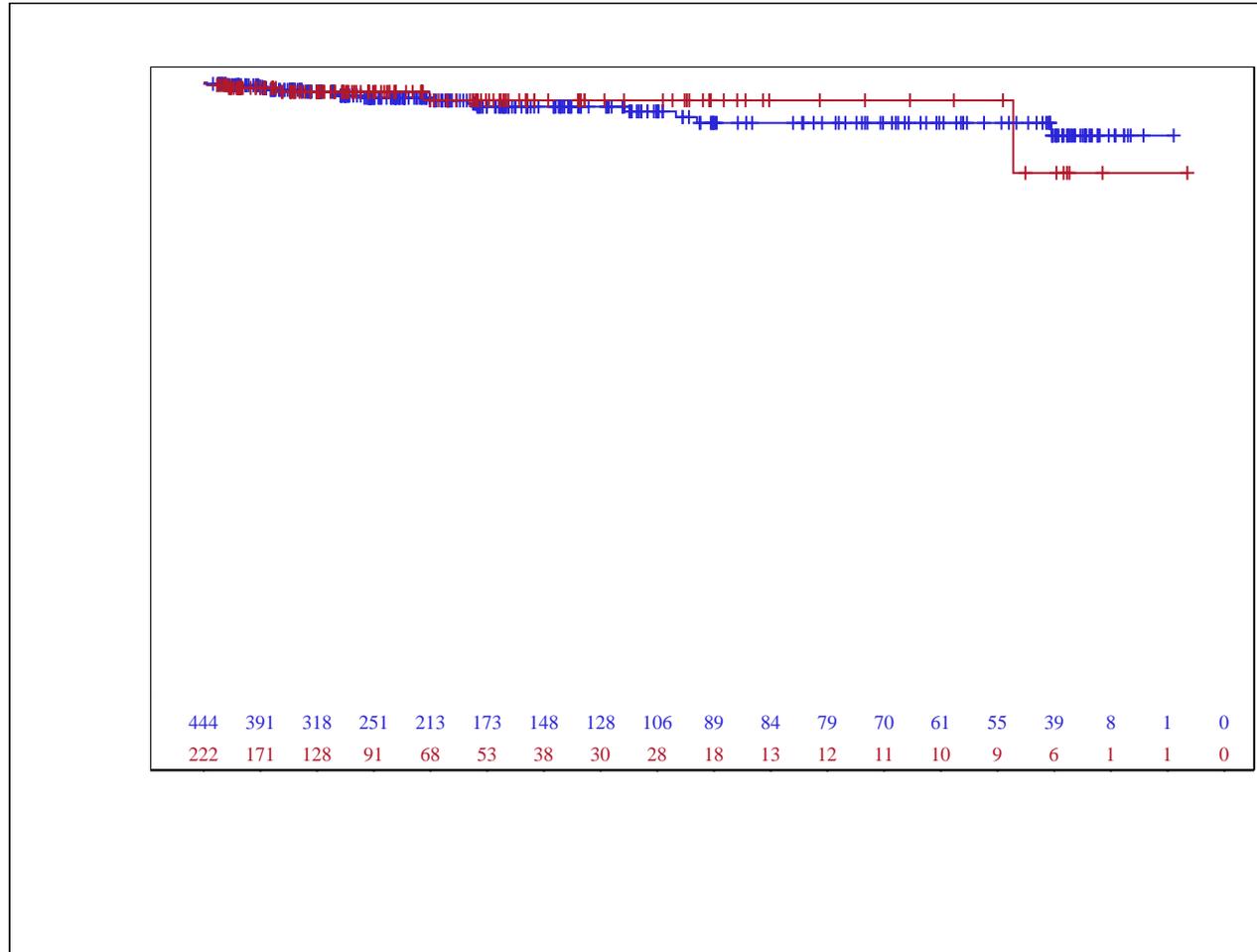


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death

Safety Analysis Set



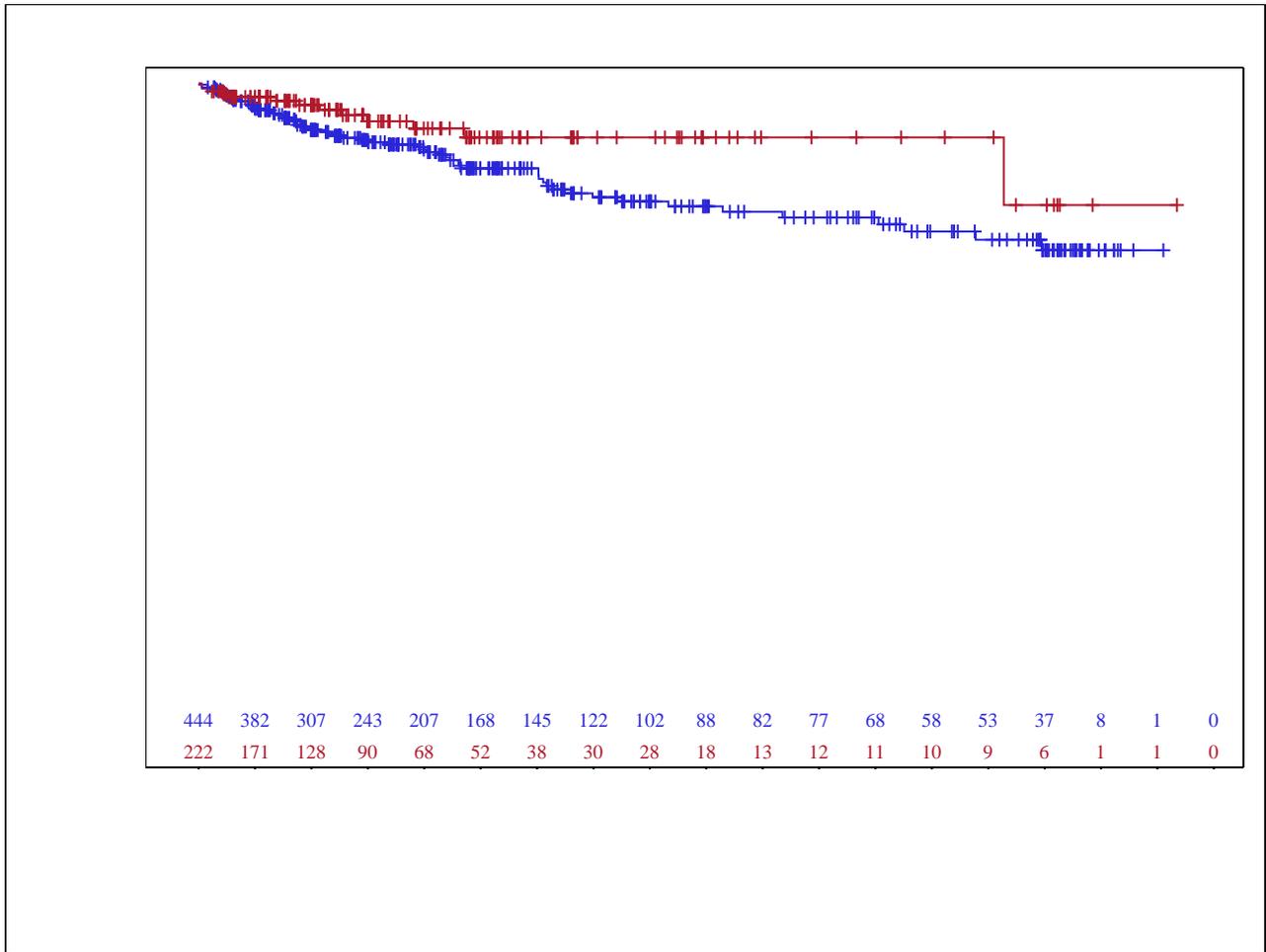
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

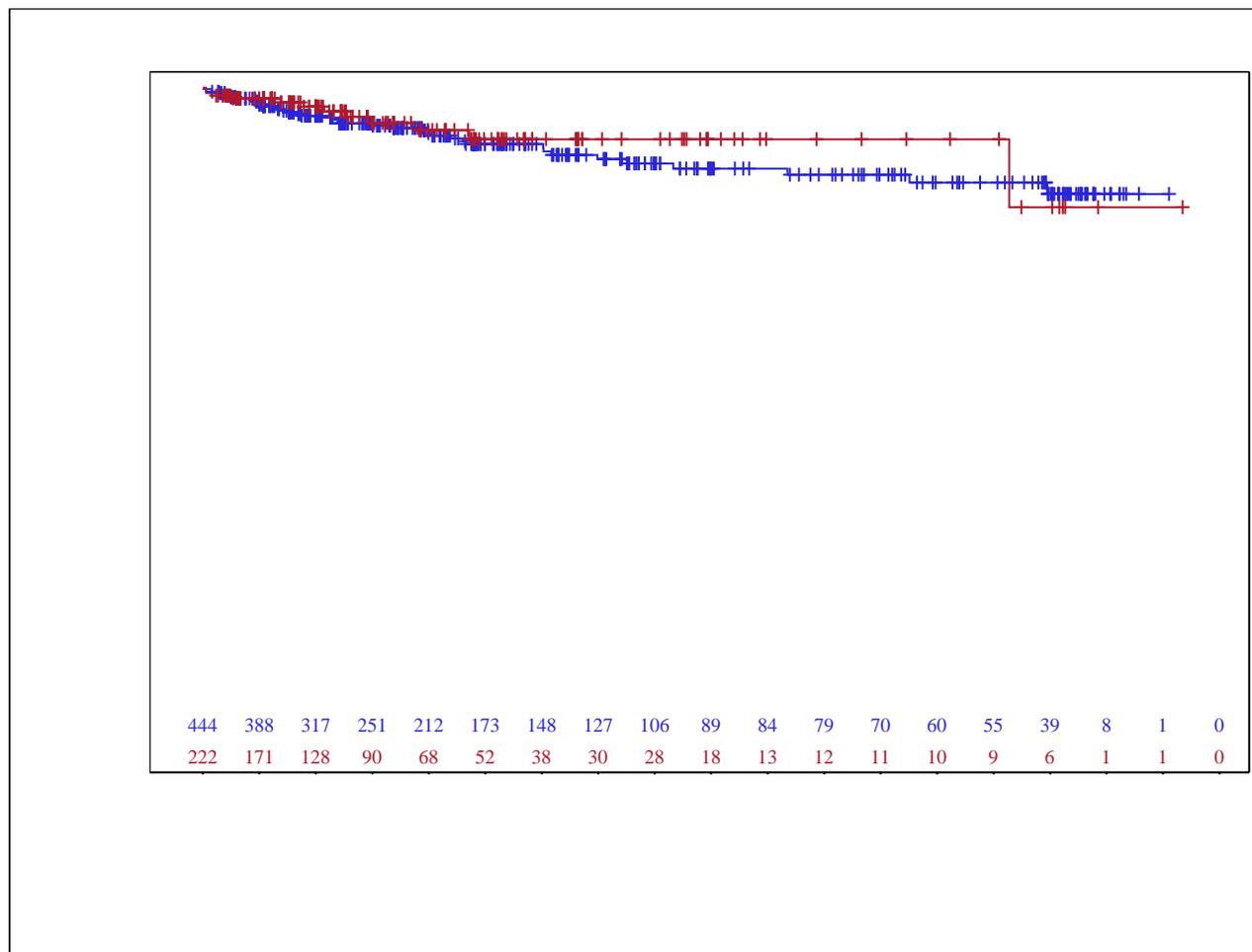
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole

Safety Analysis Set



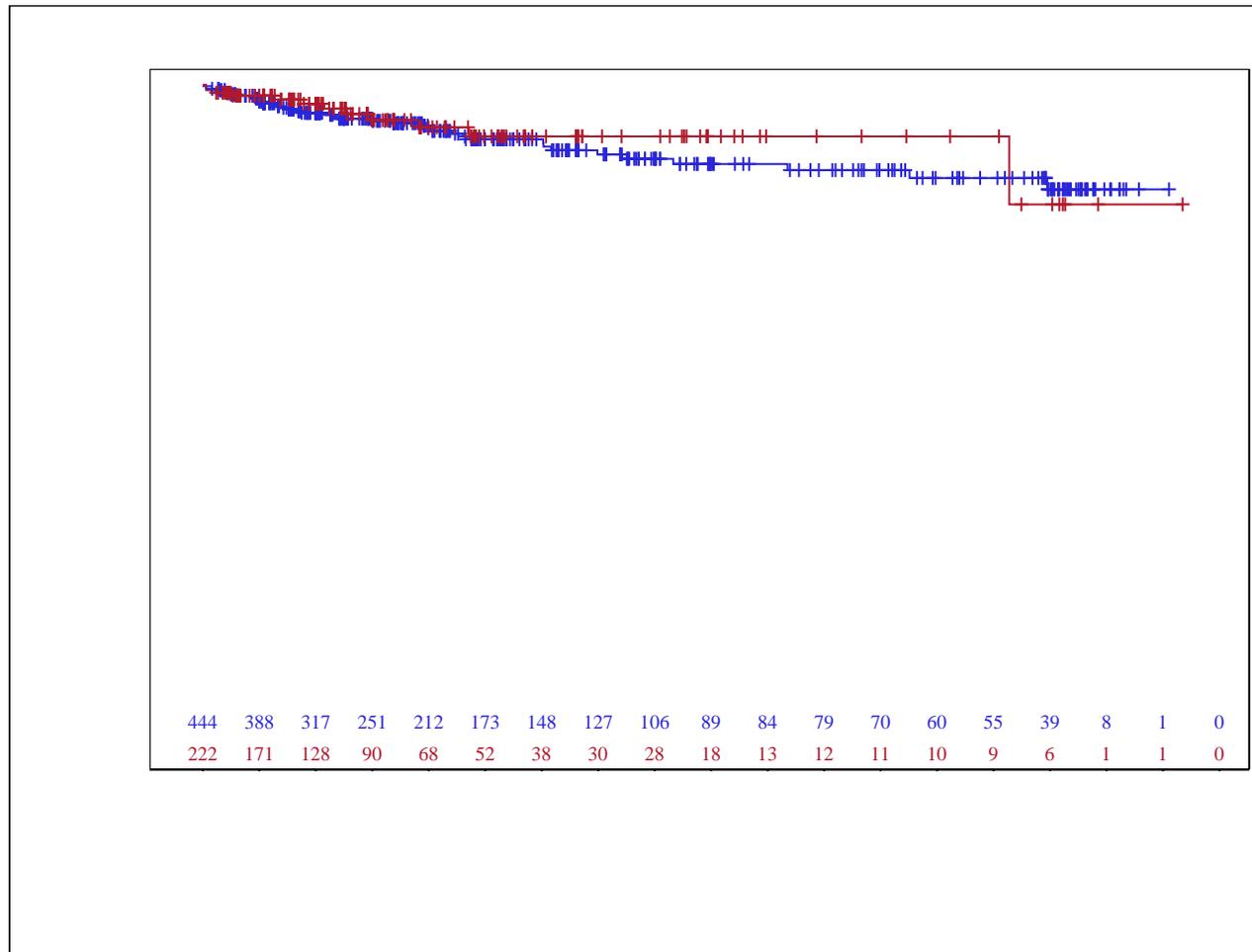
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

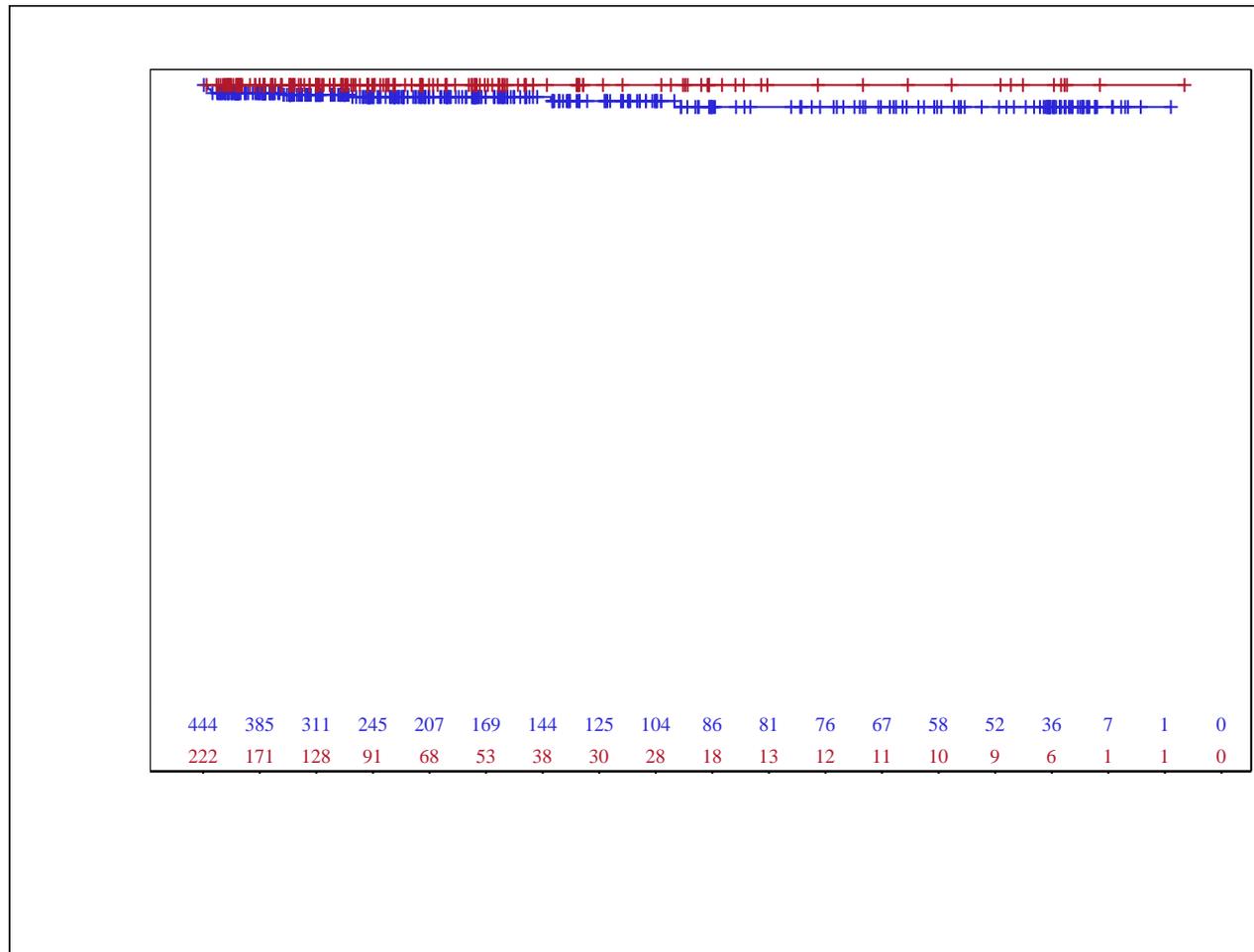
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



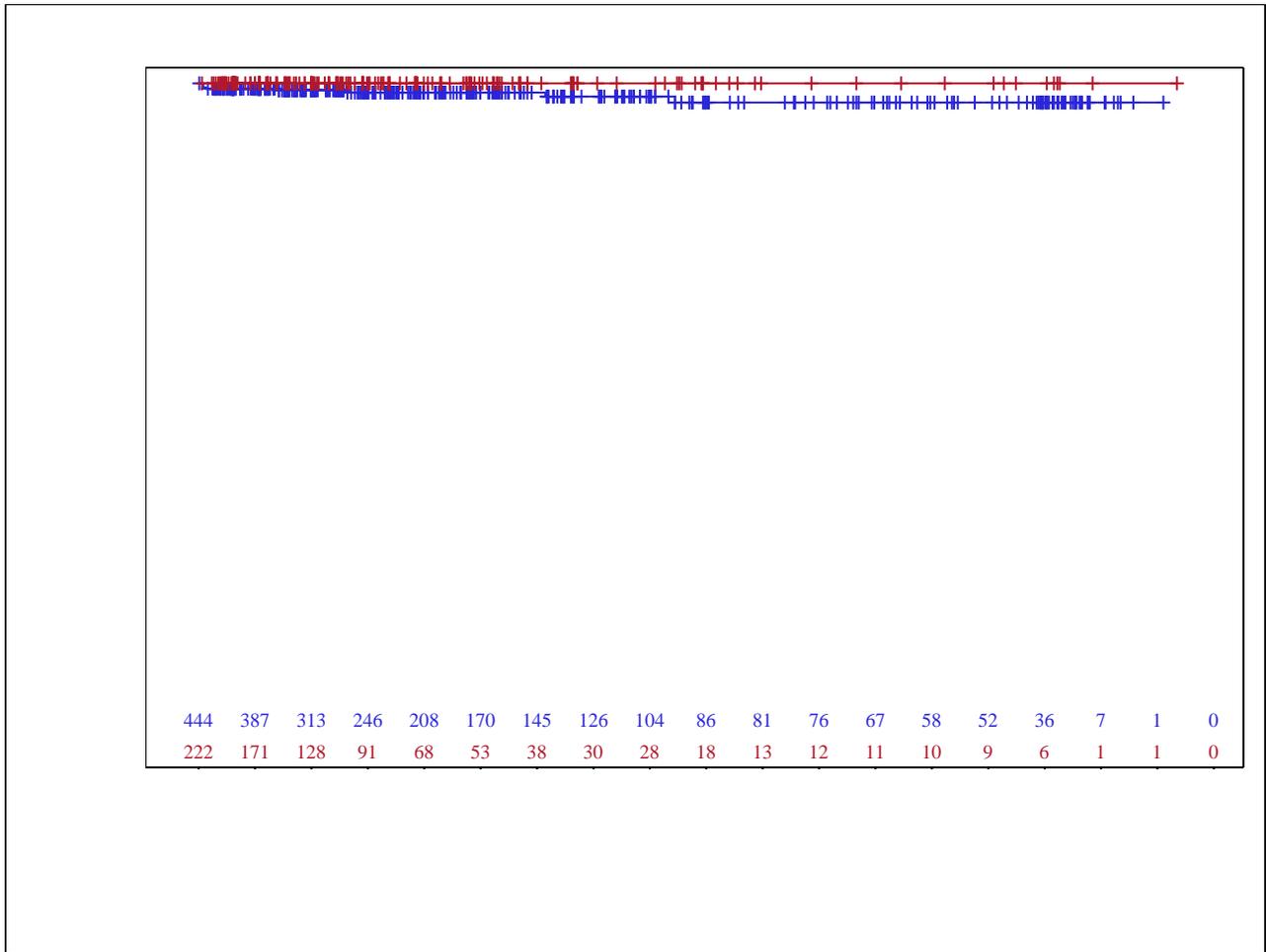
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



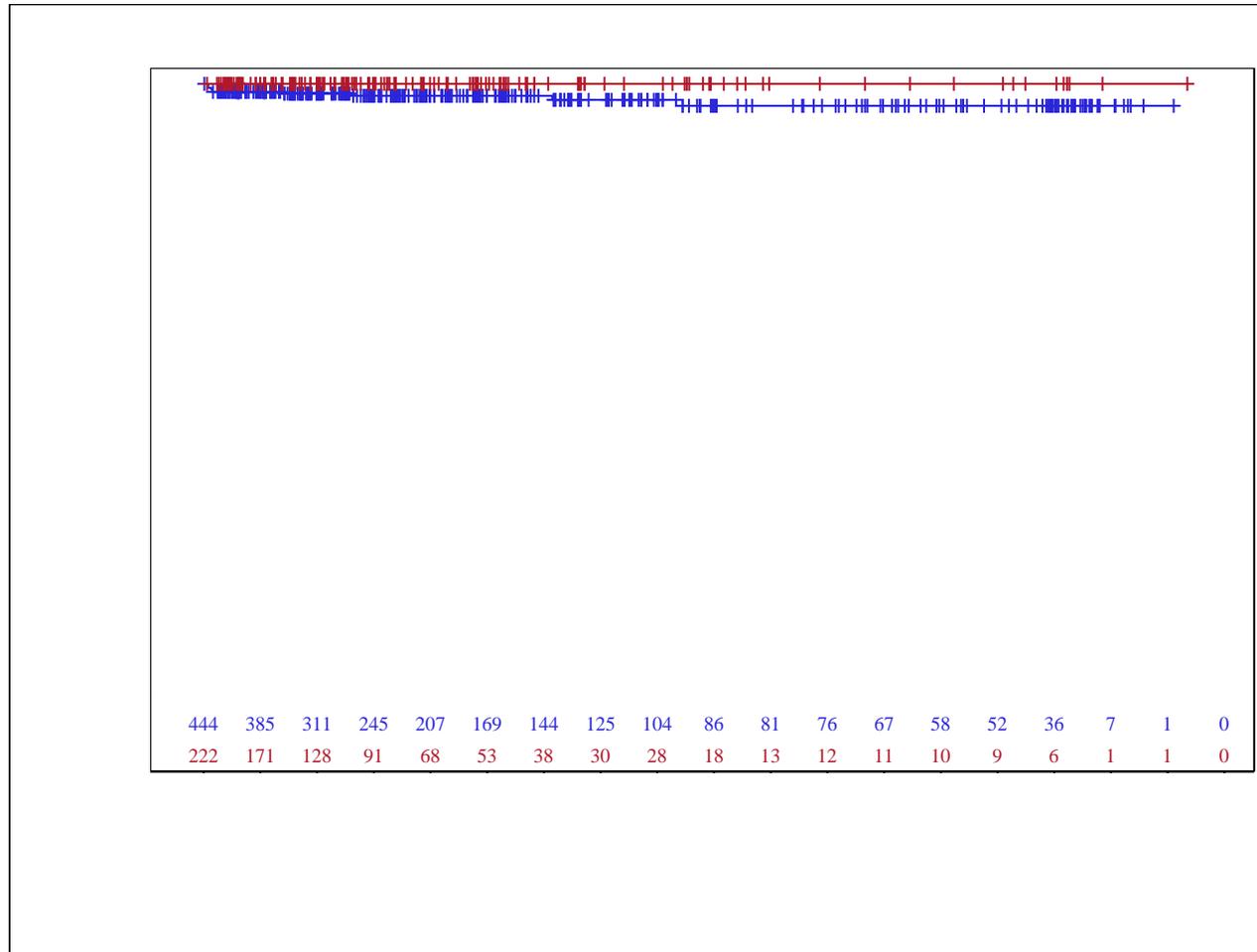
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

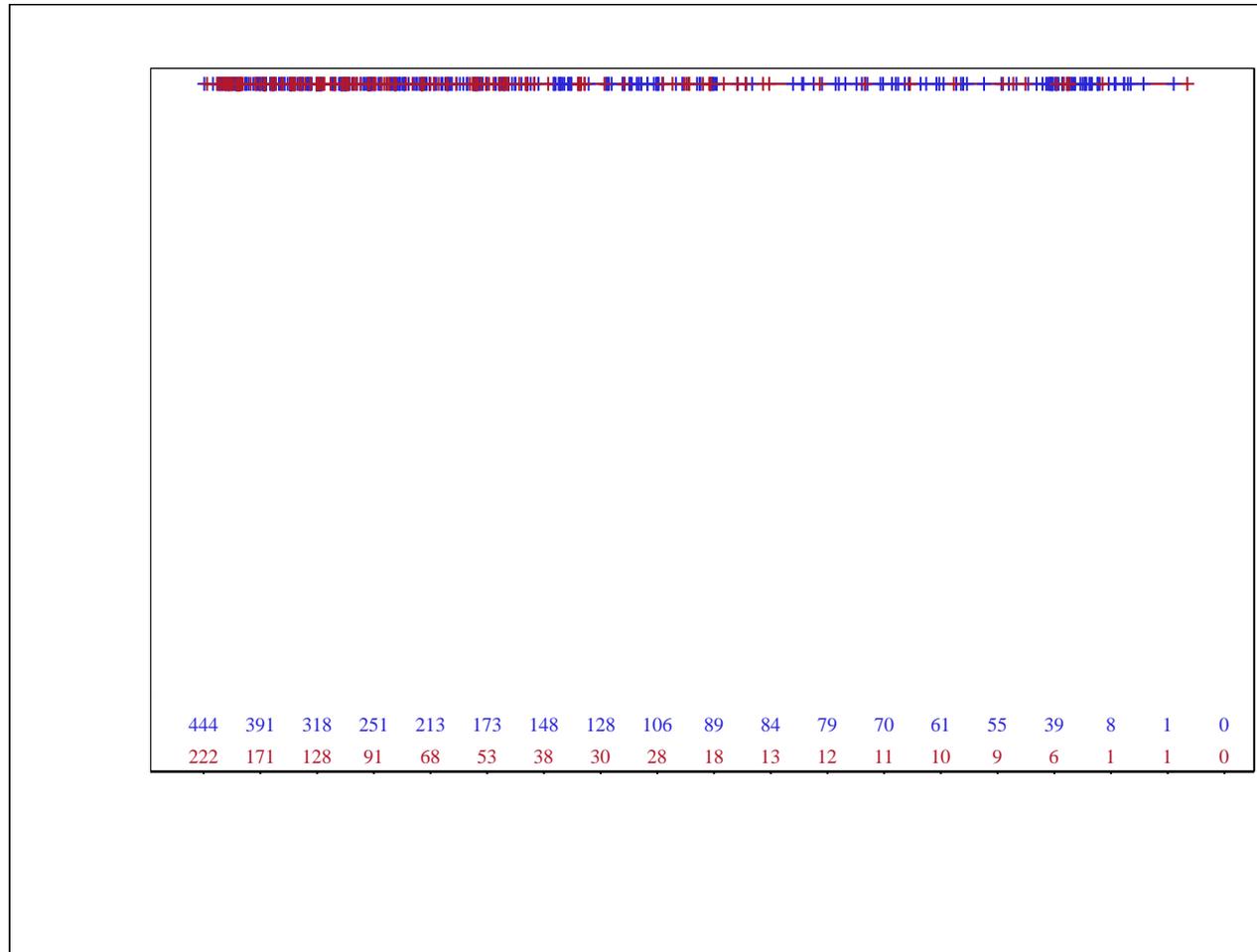
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

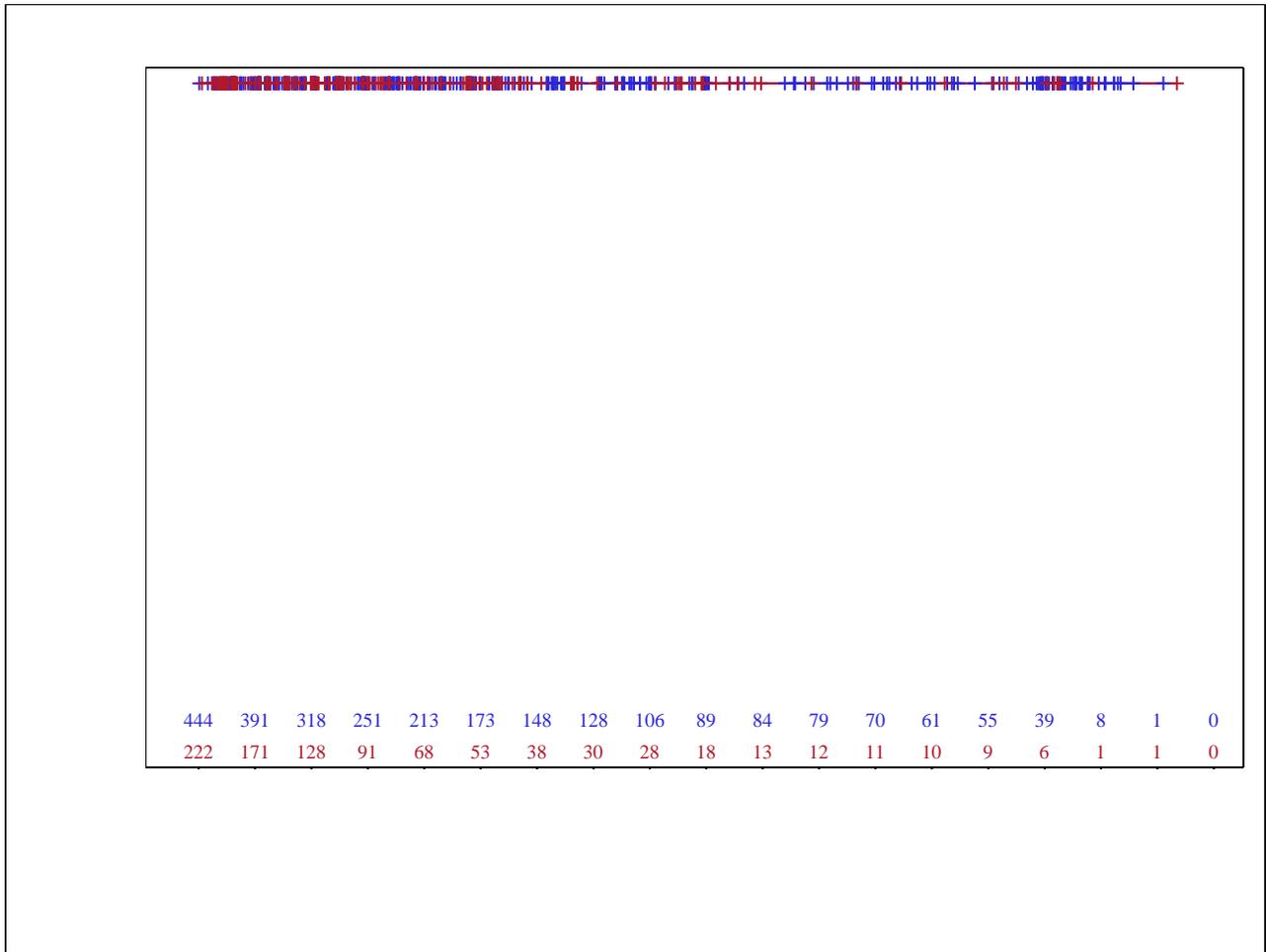
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



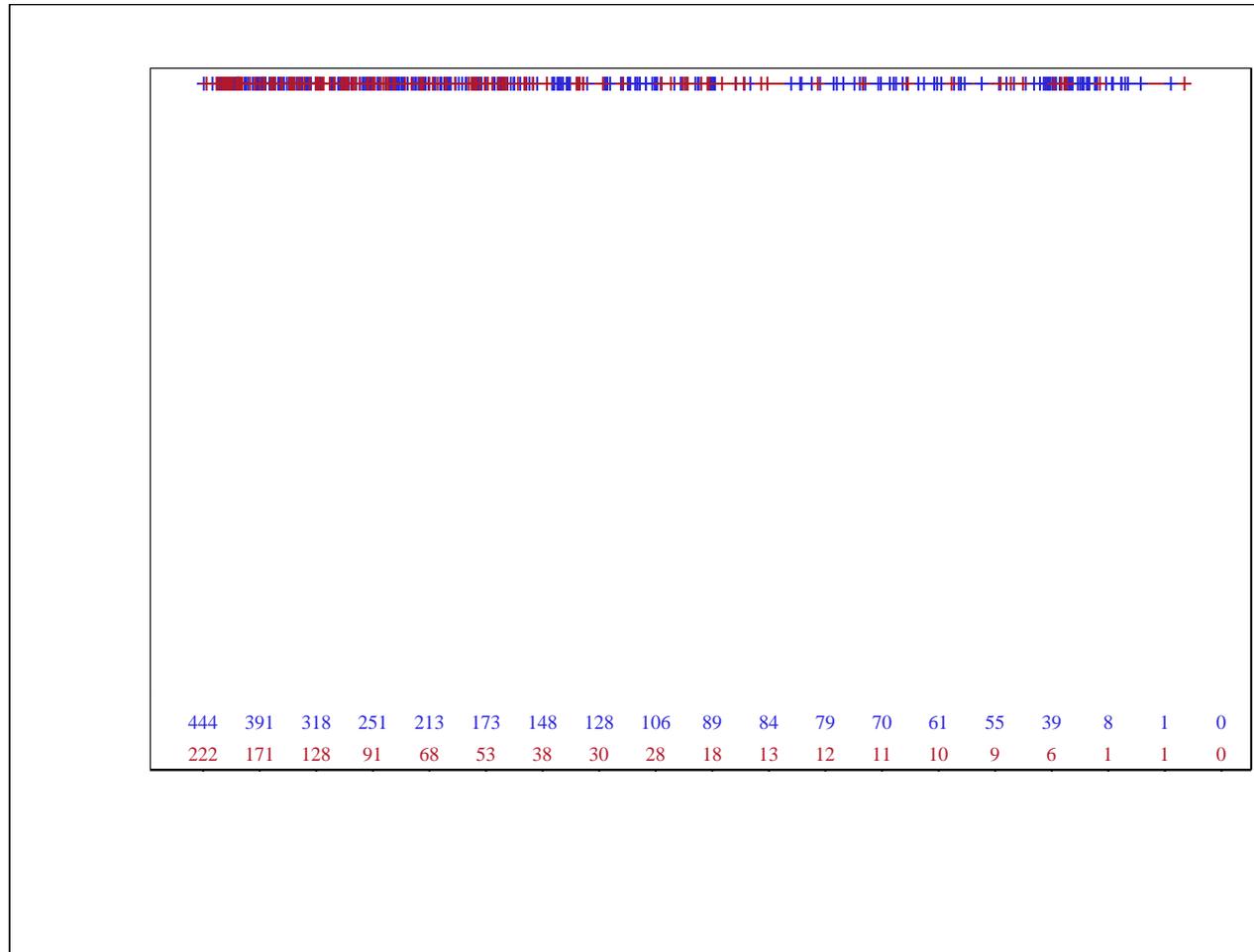
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

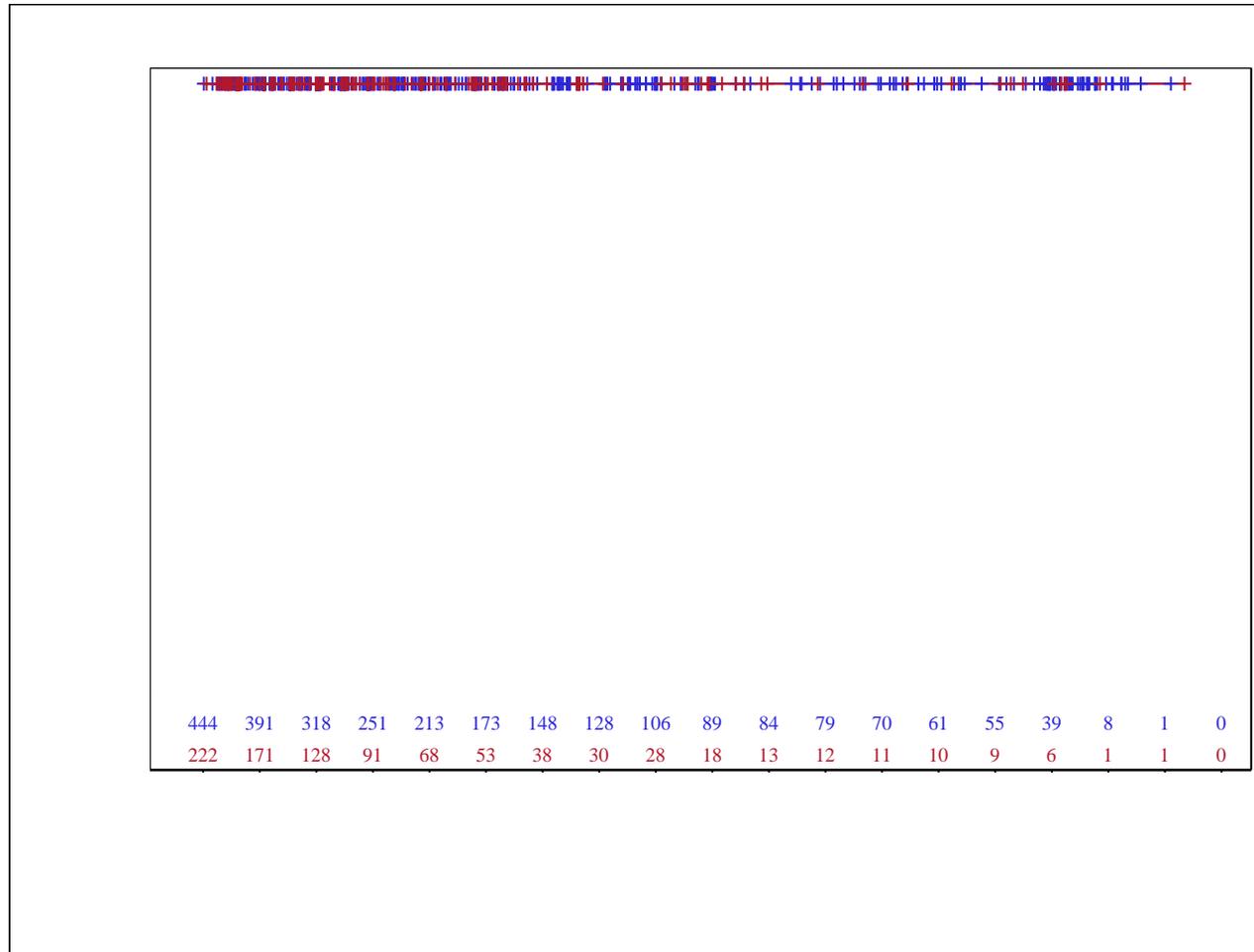
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

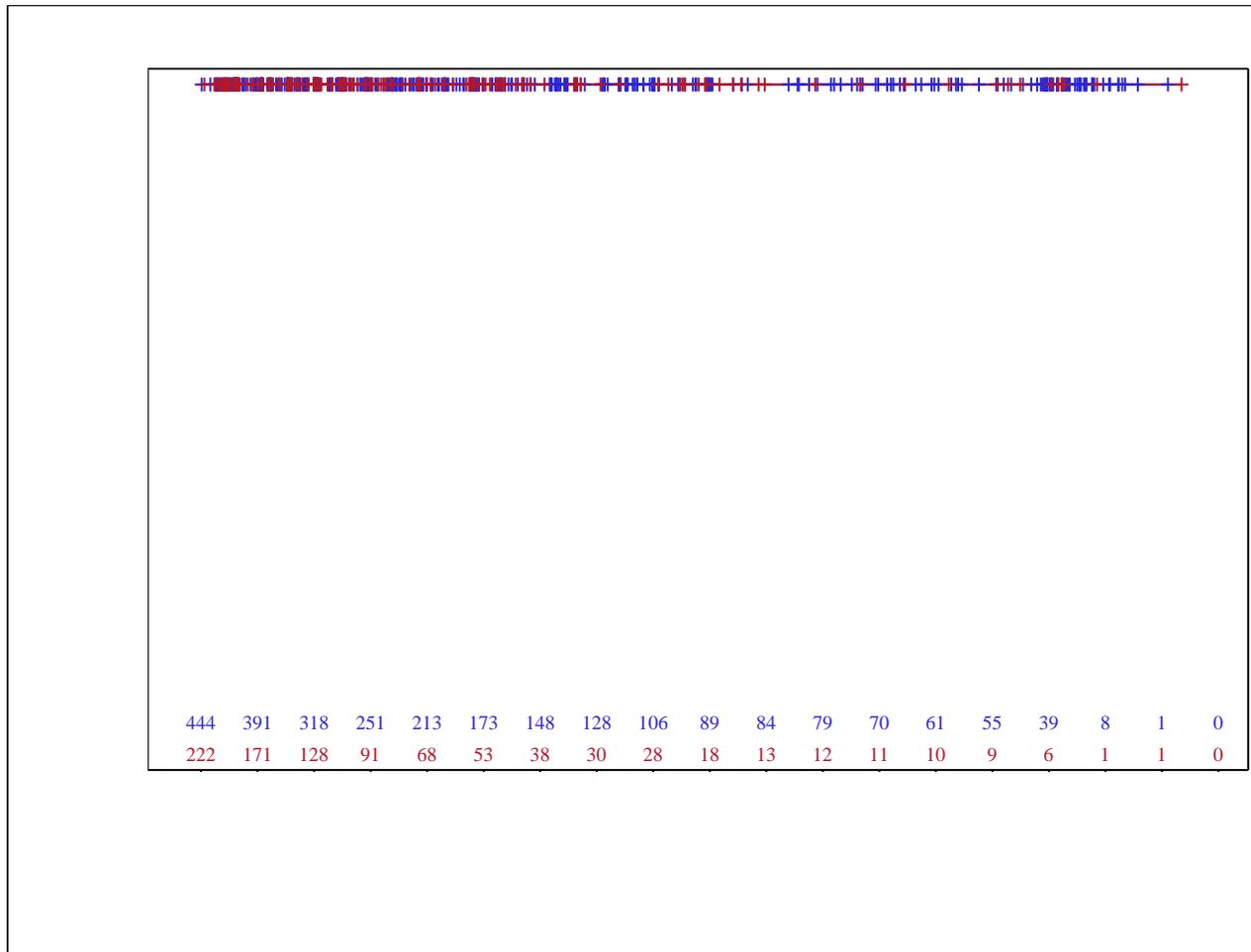
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



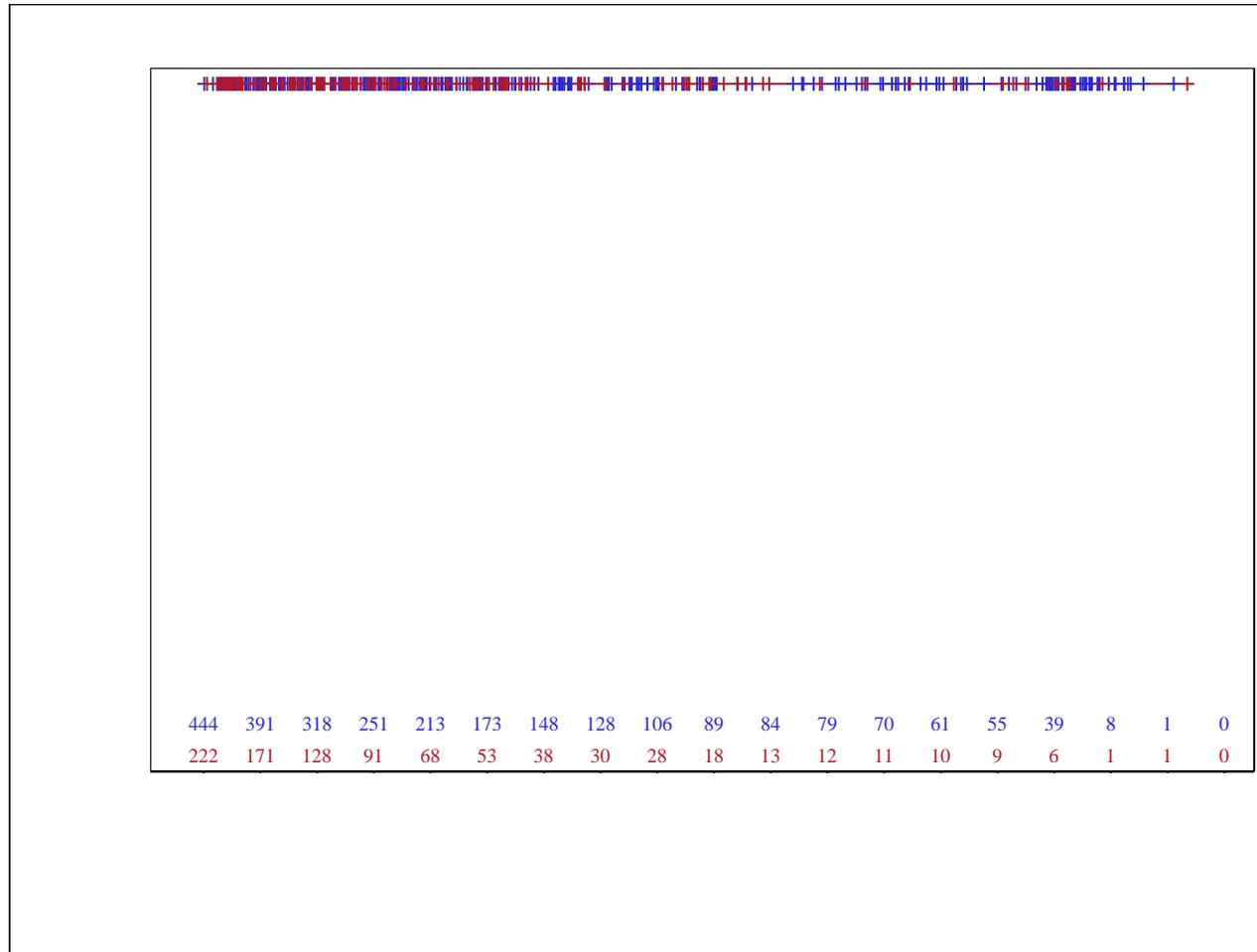
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

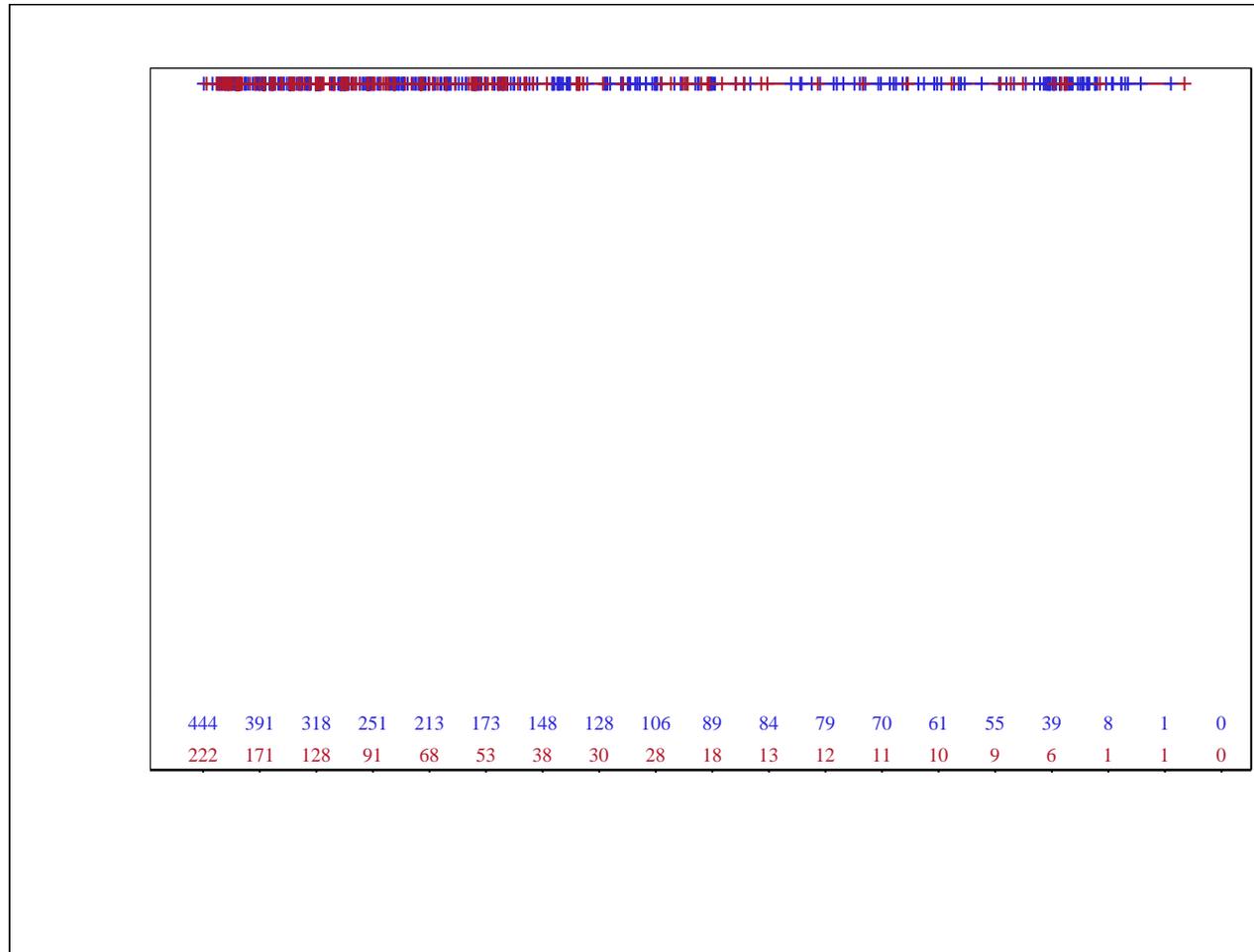
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

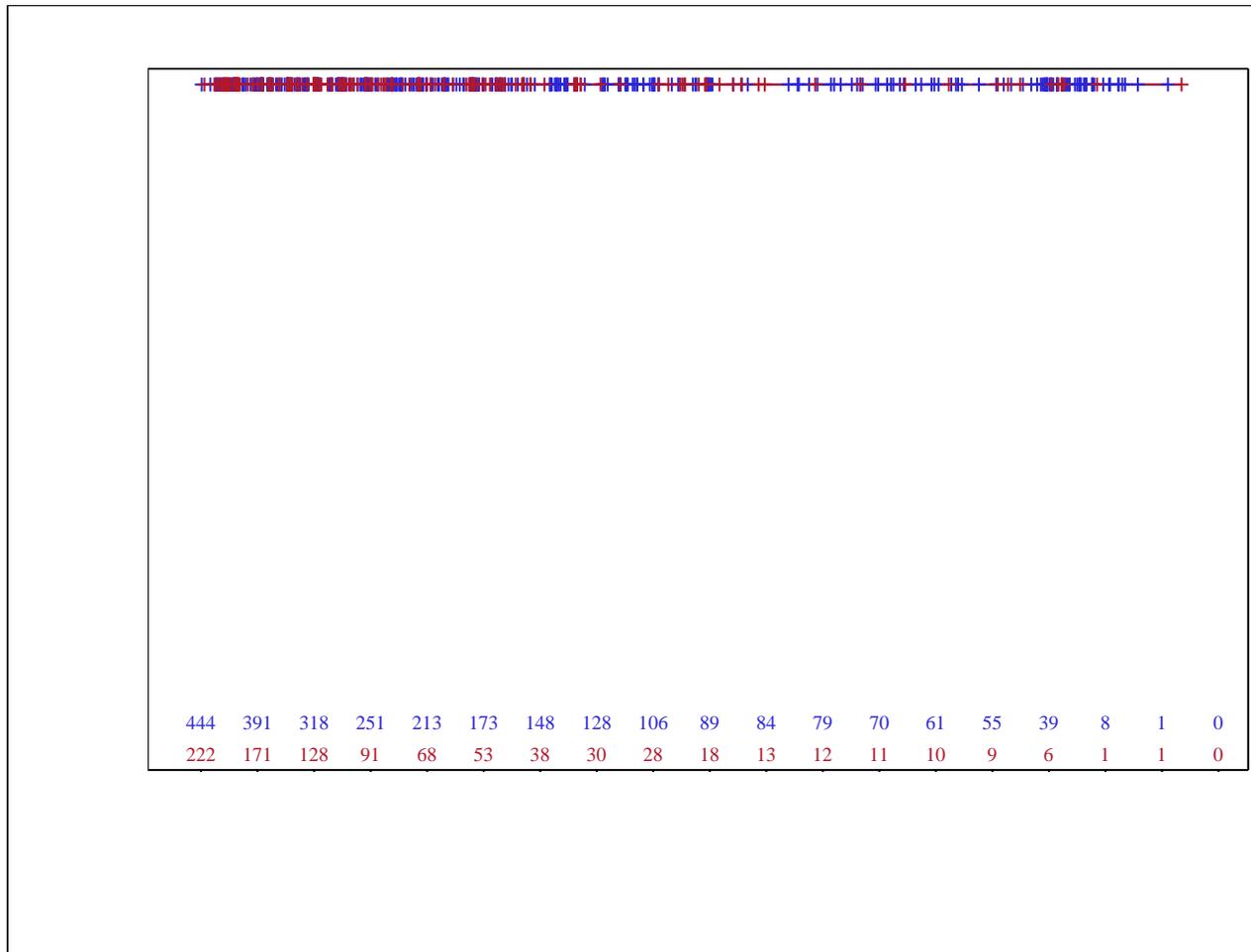
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



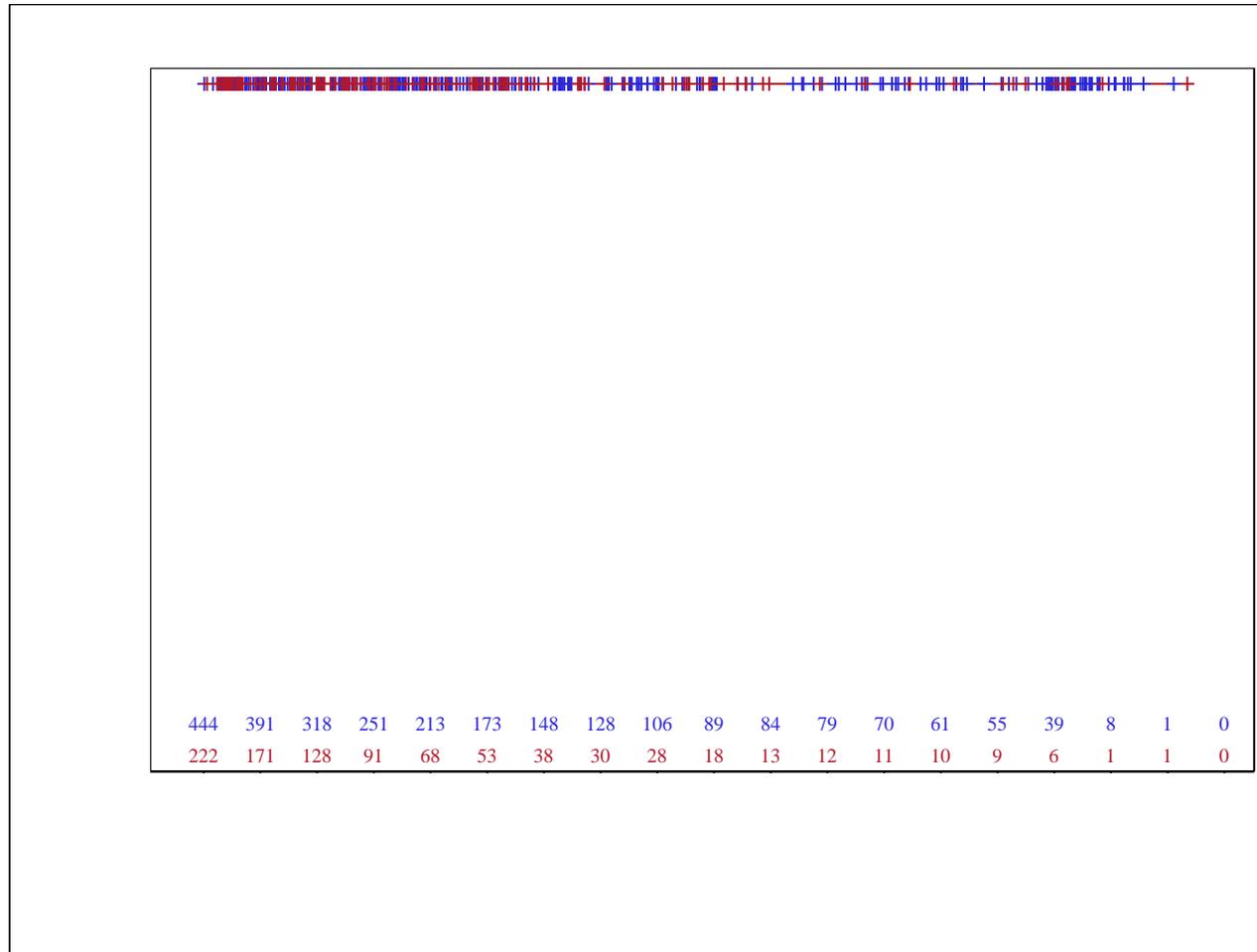
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

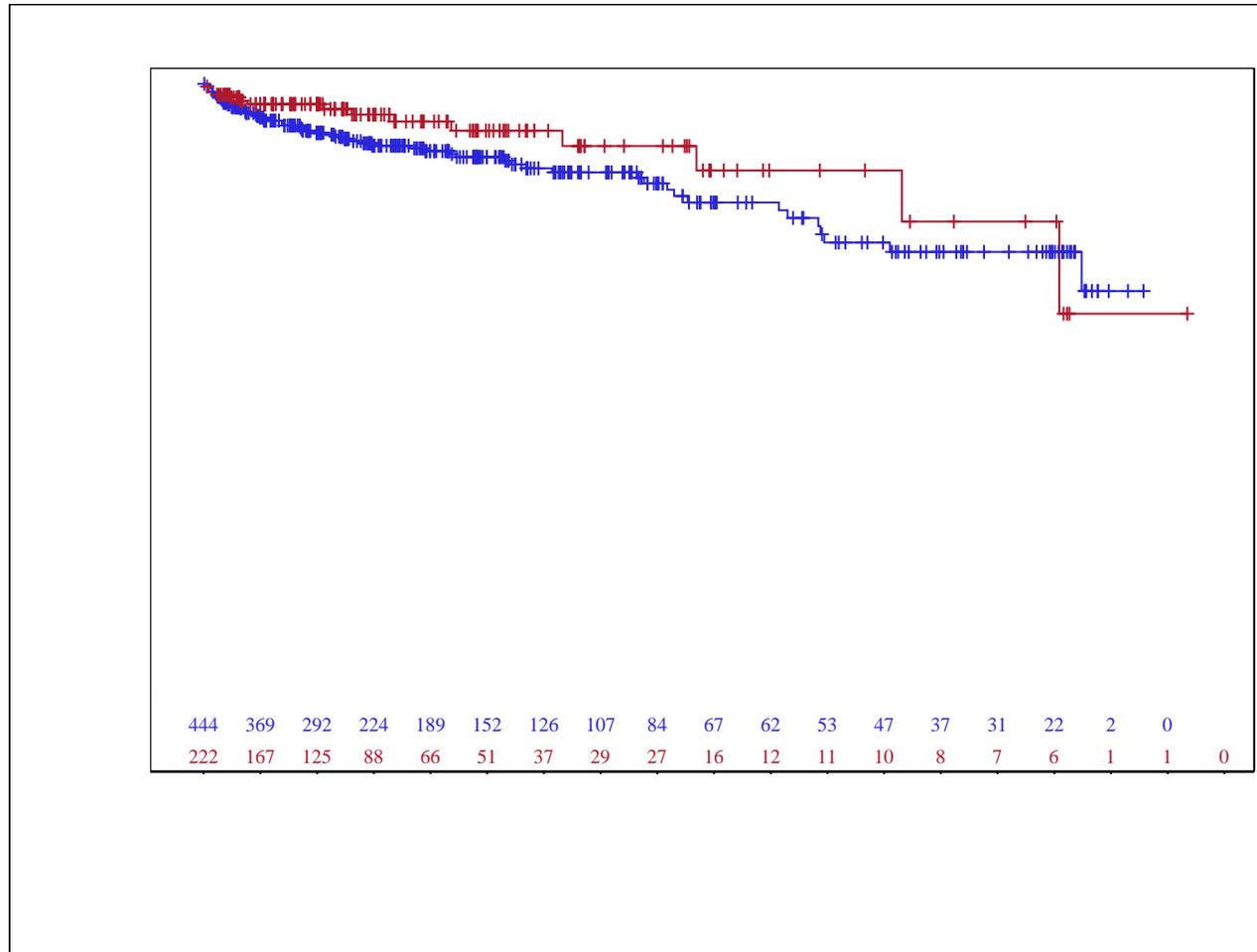
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

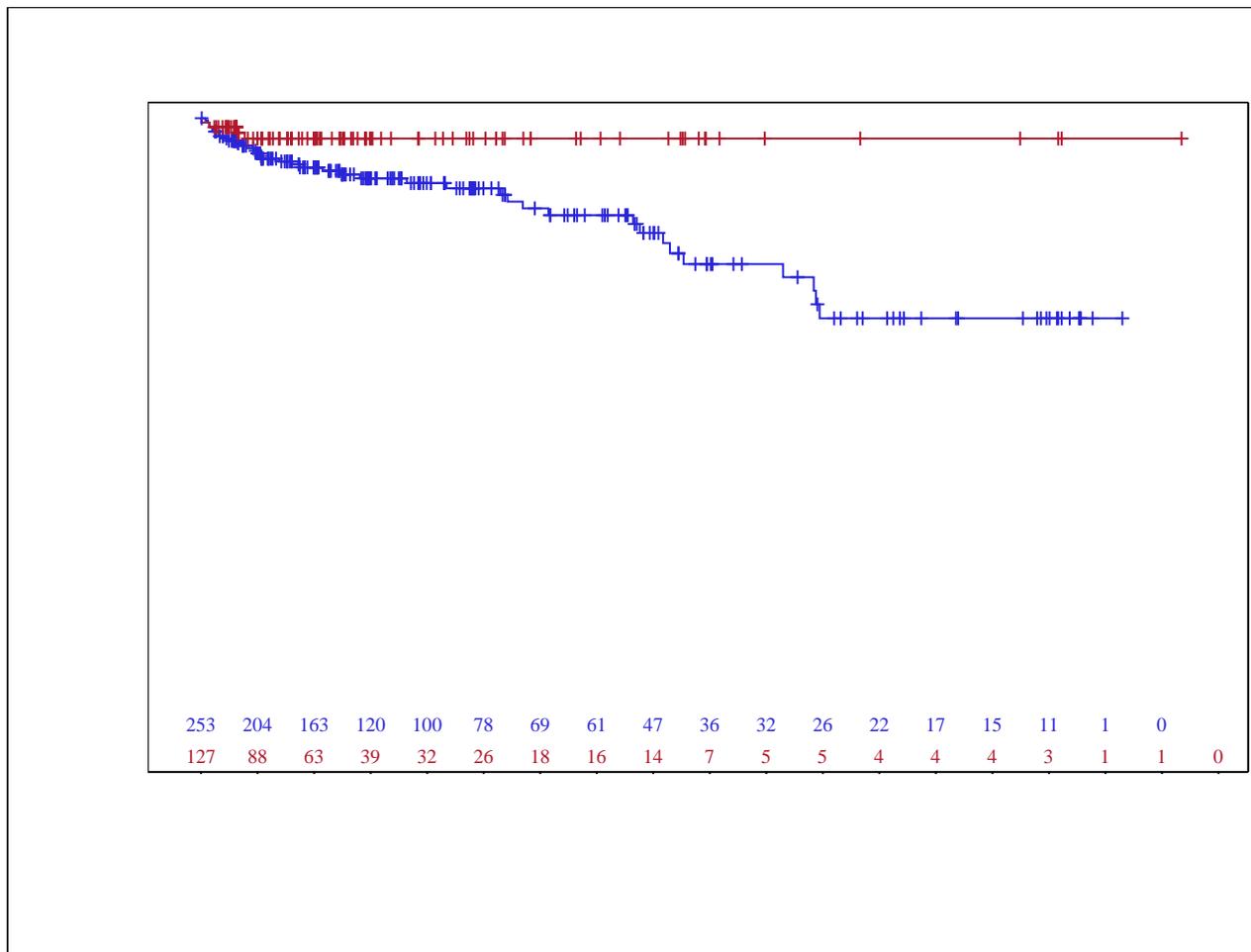
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

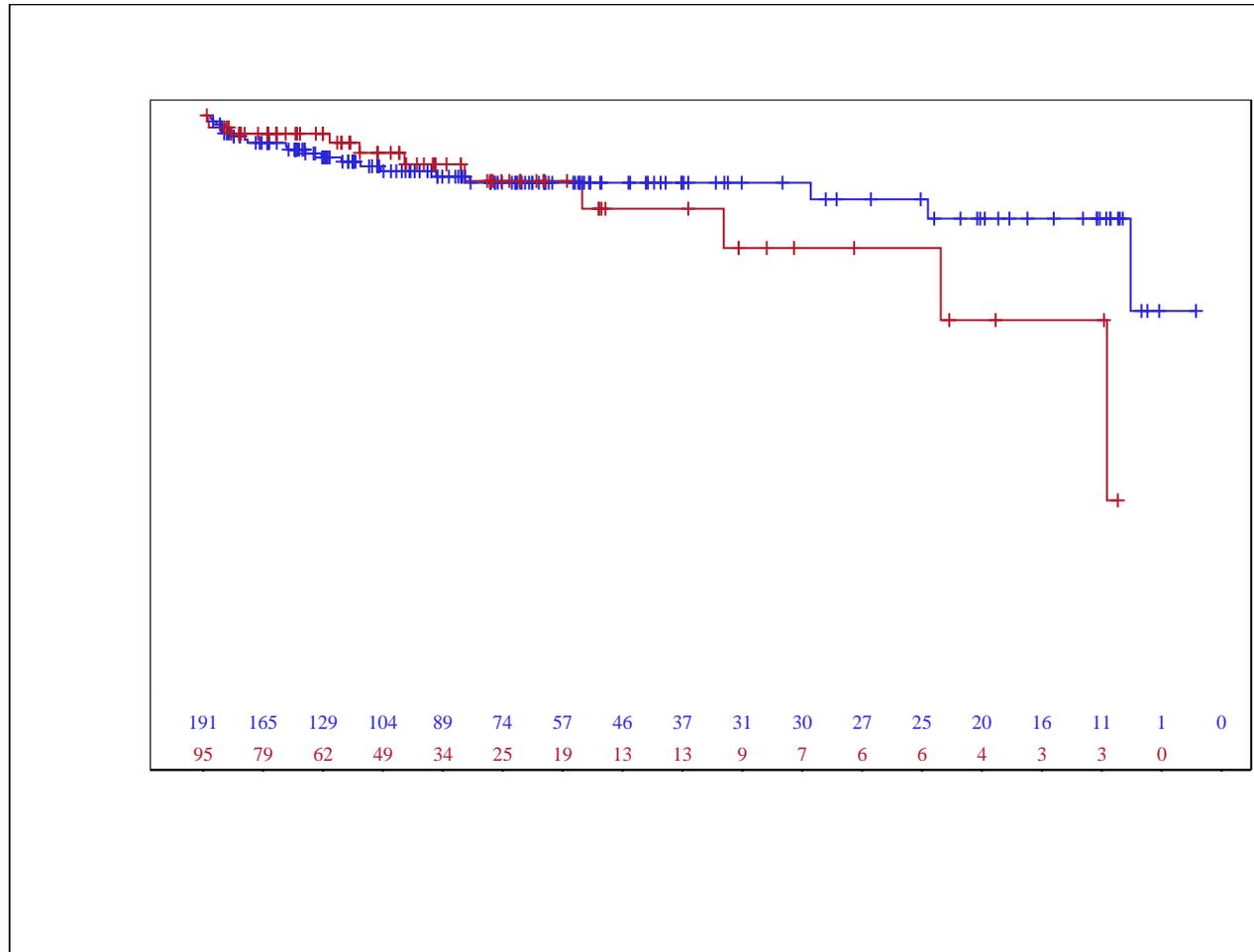
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

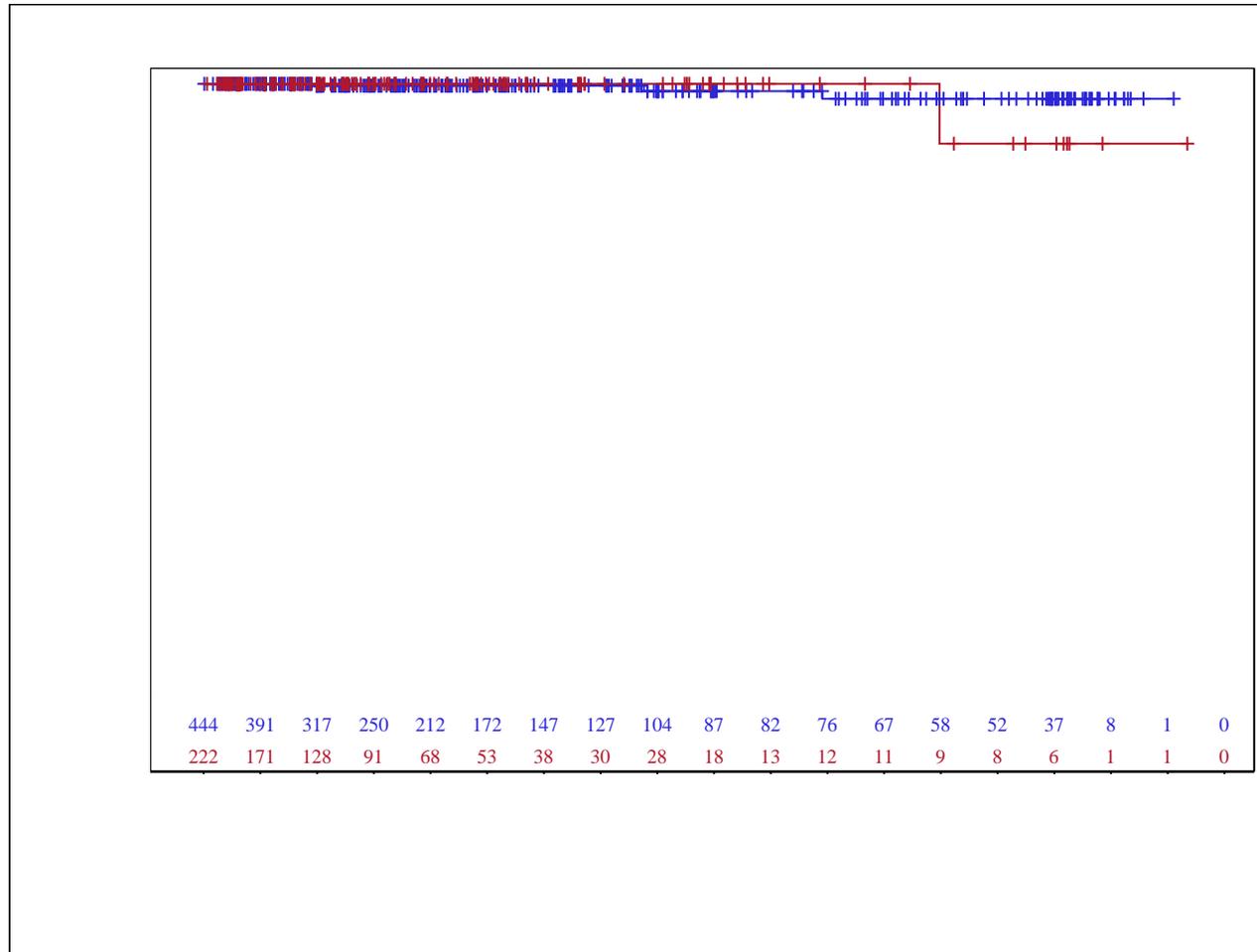
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

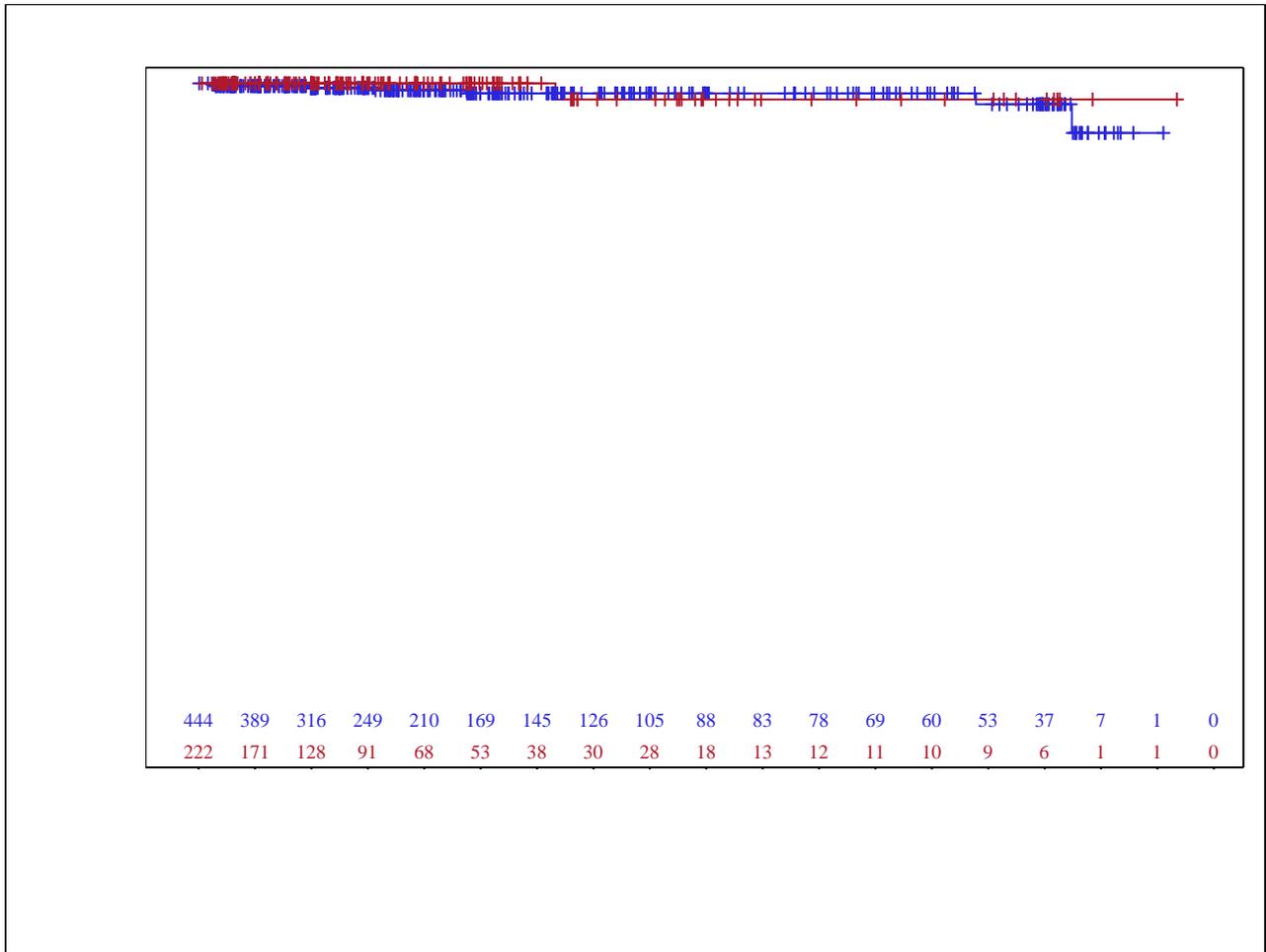
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



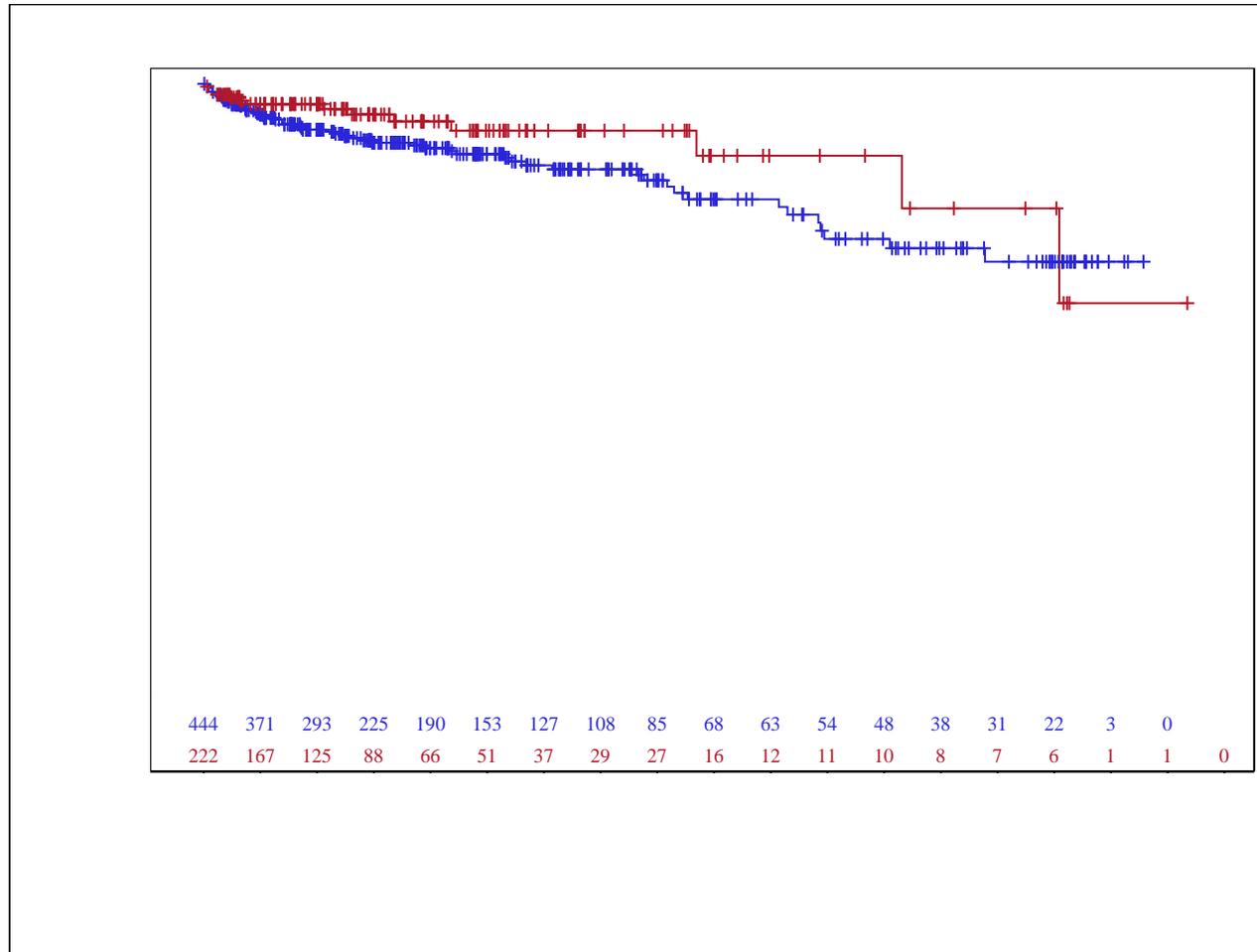
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

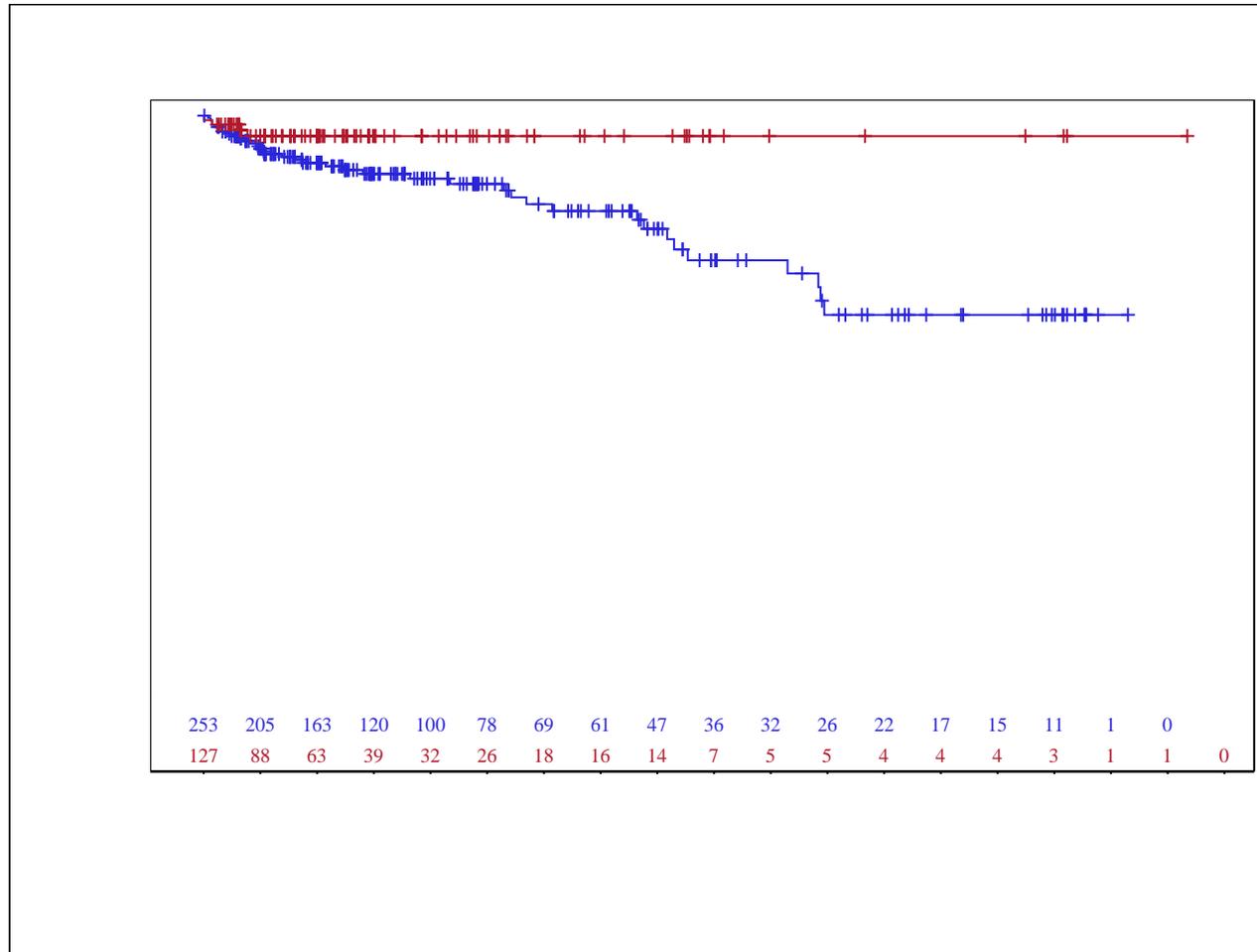
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

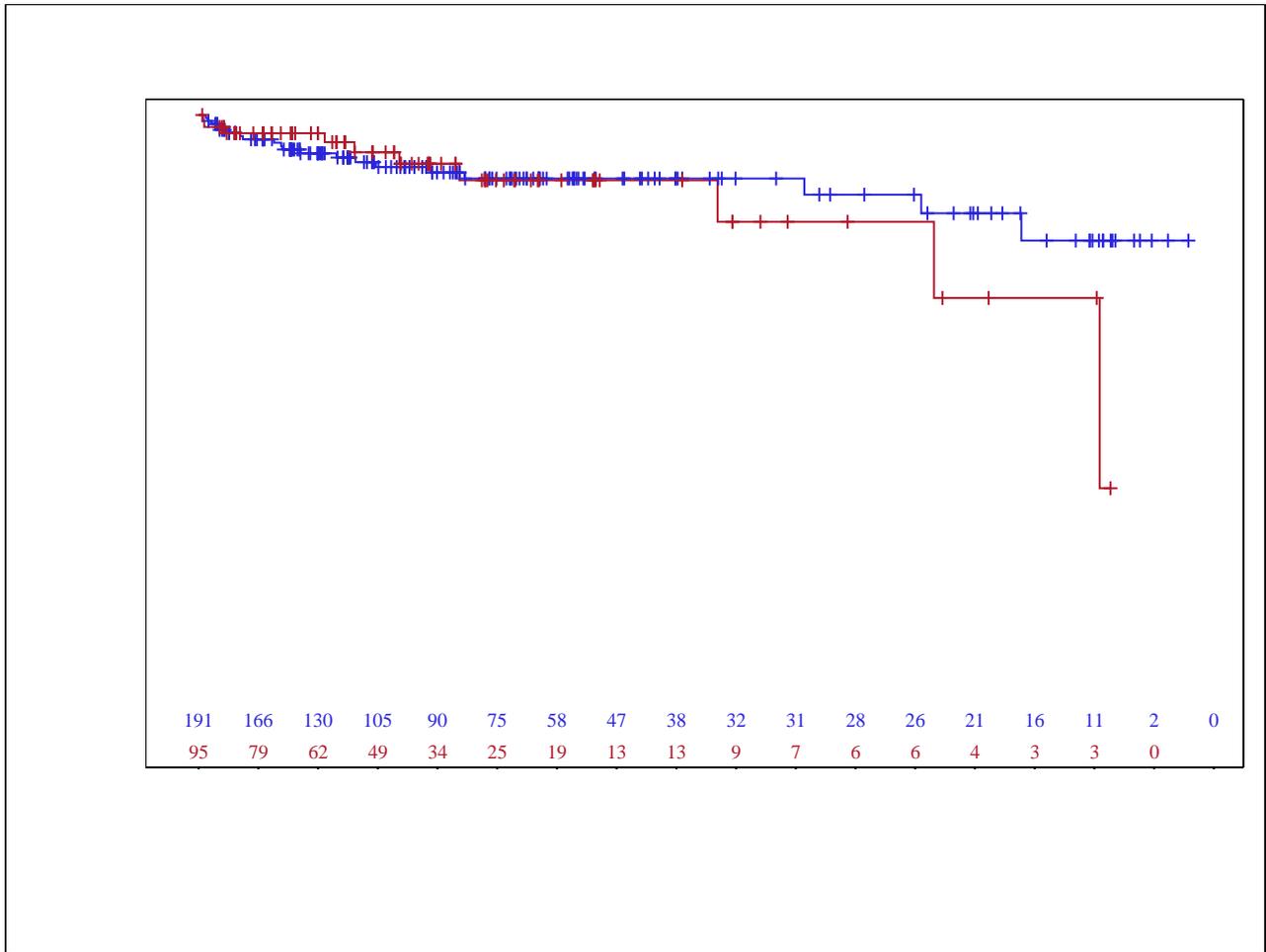
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



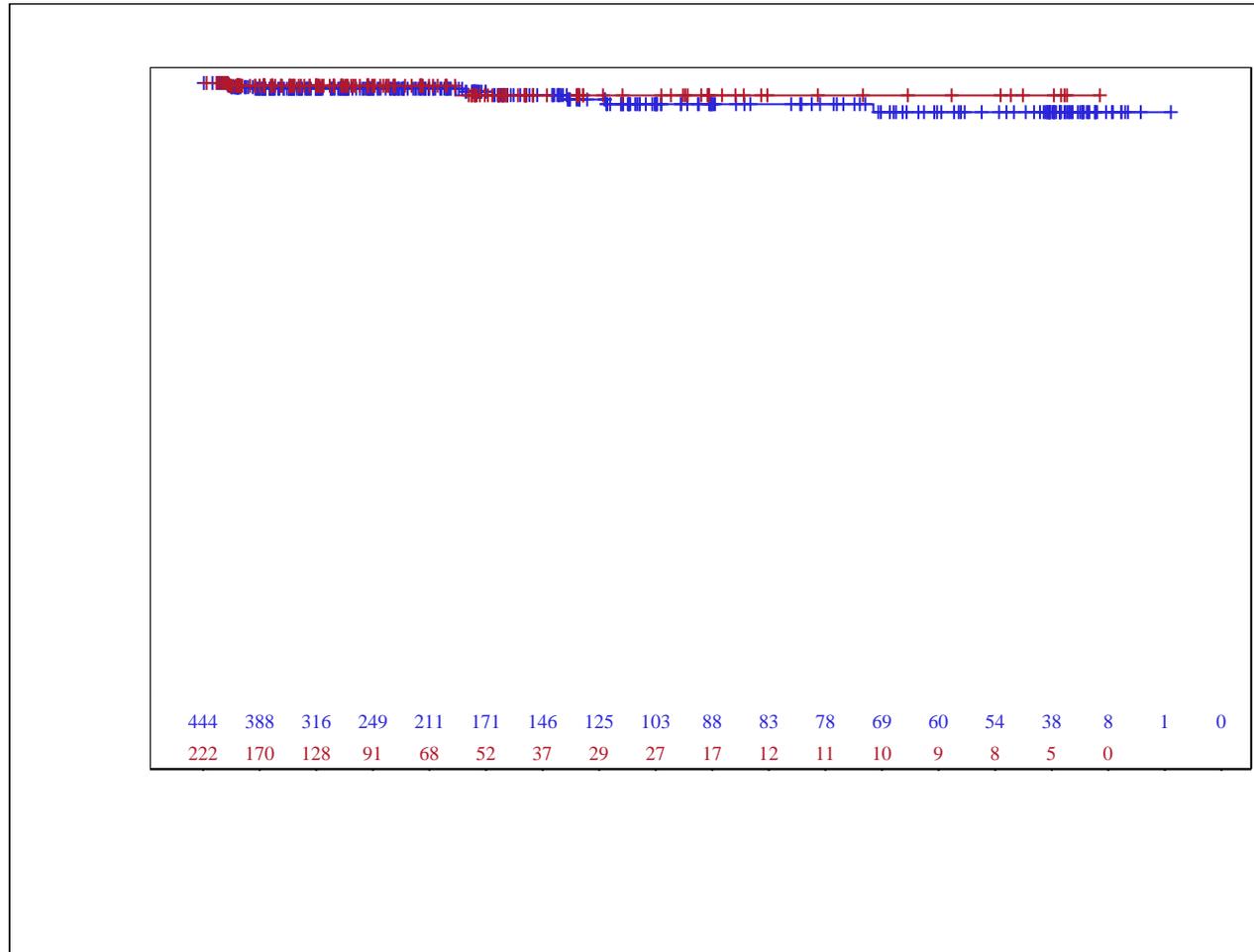
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

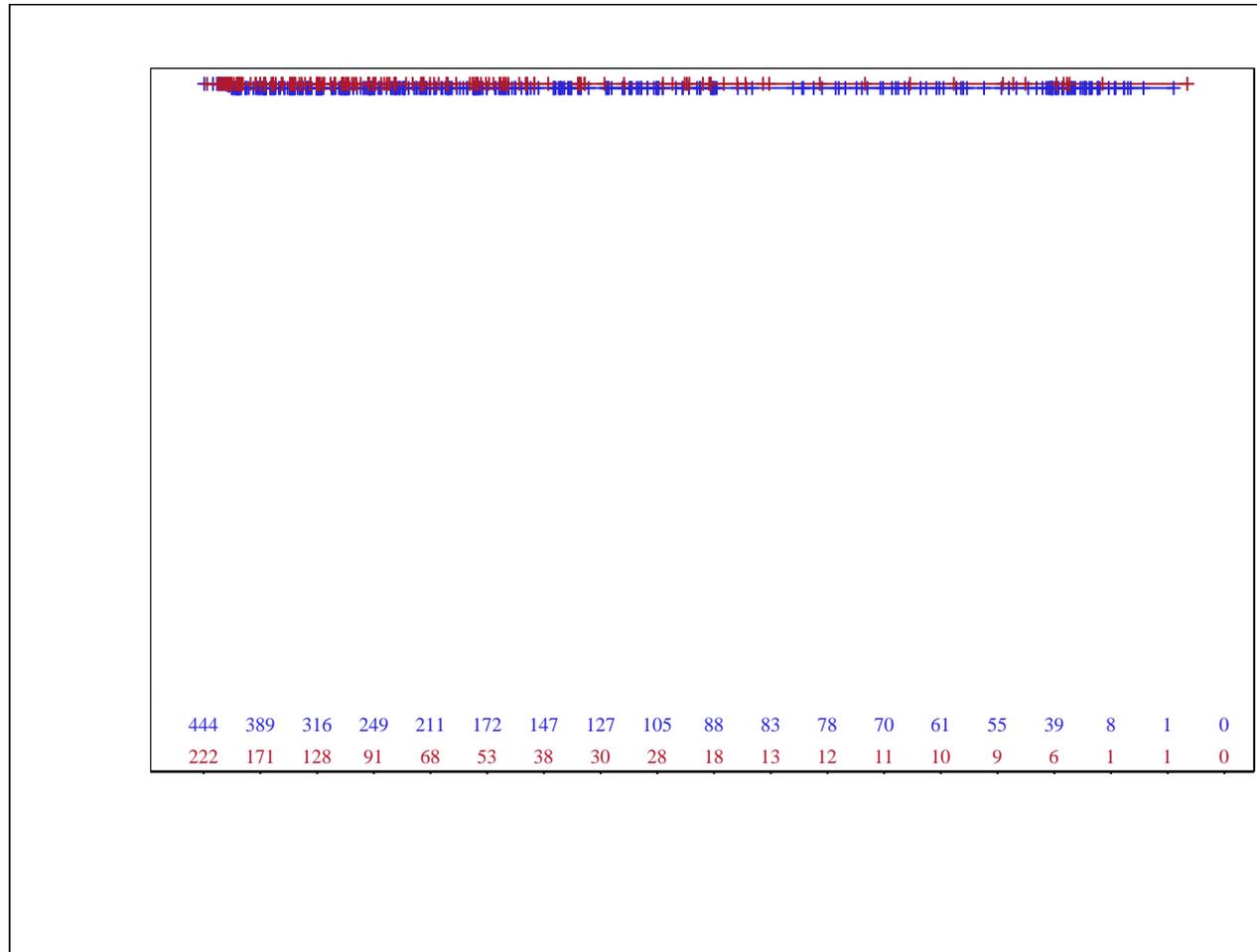
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

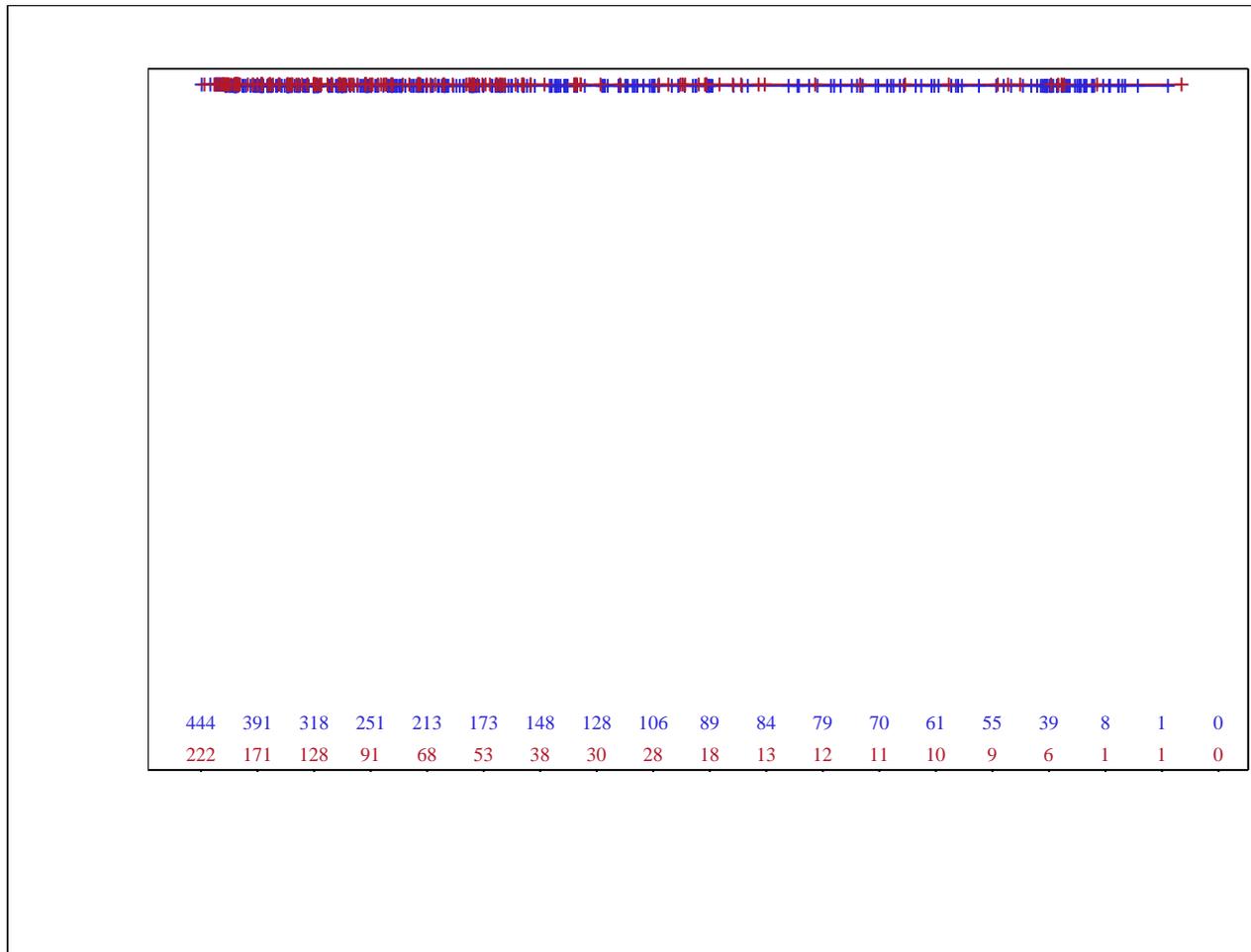
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



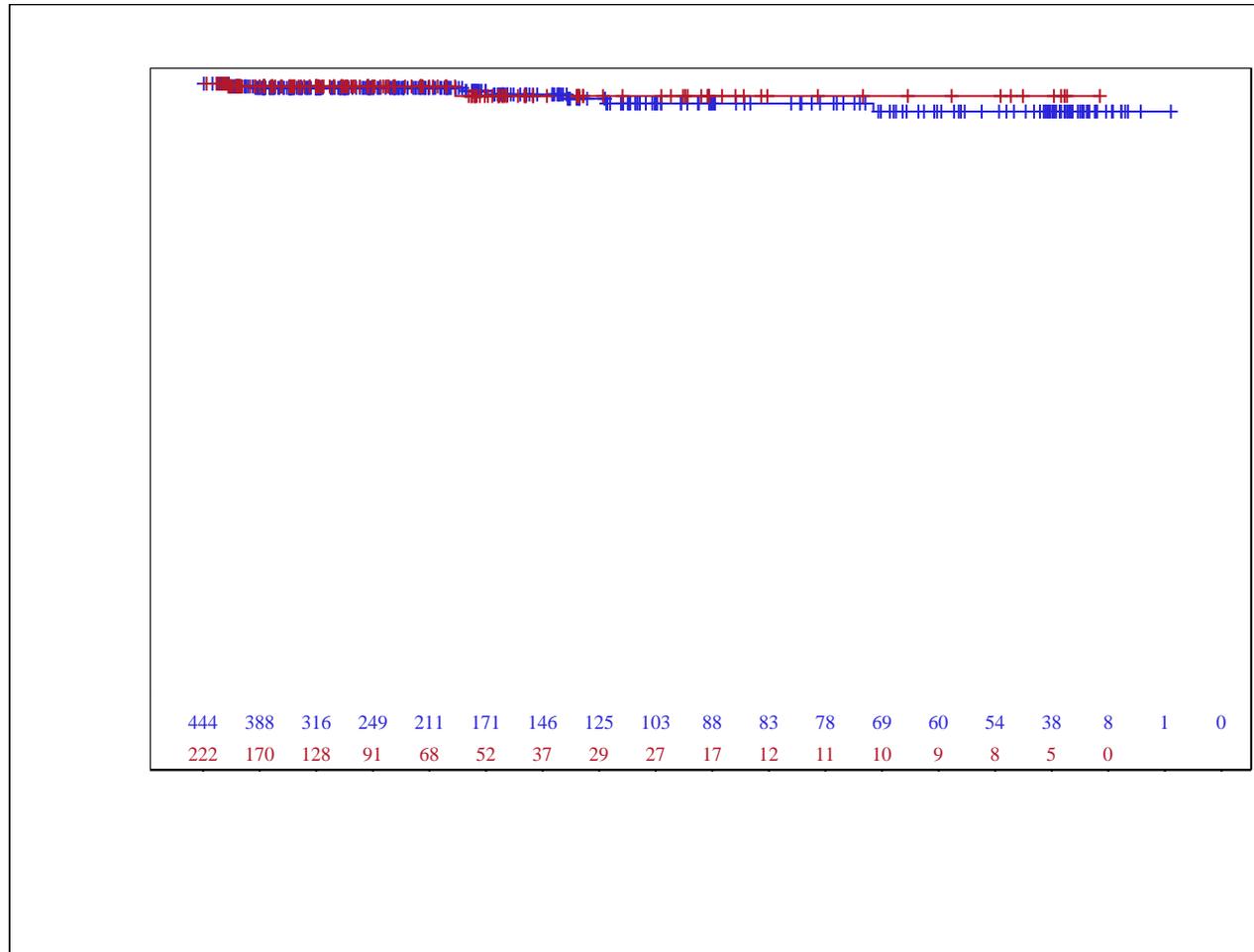
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

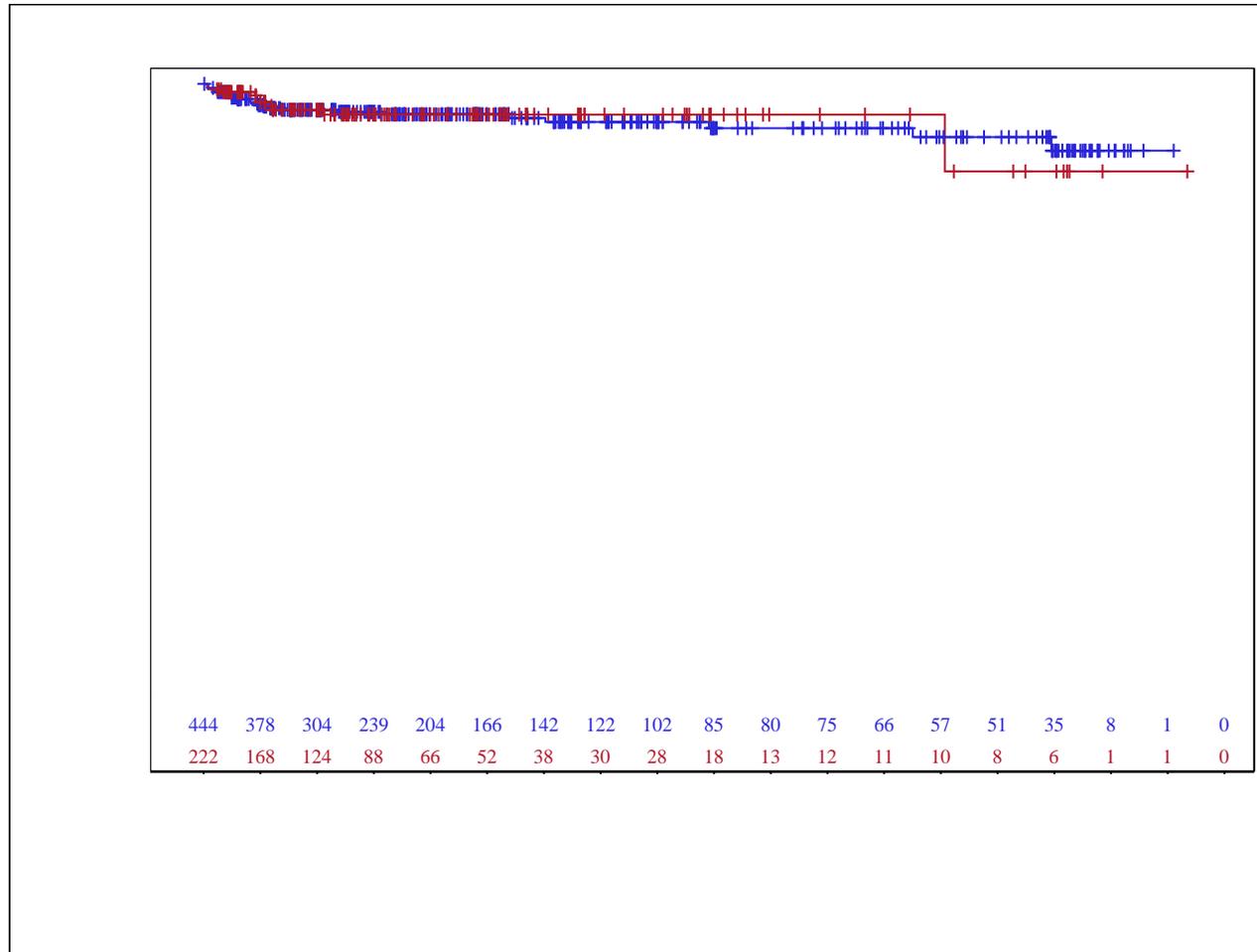
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

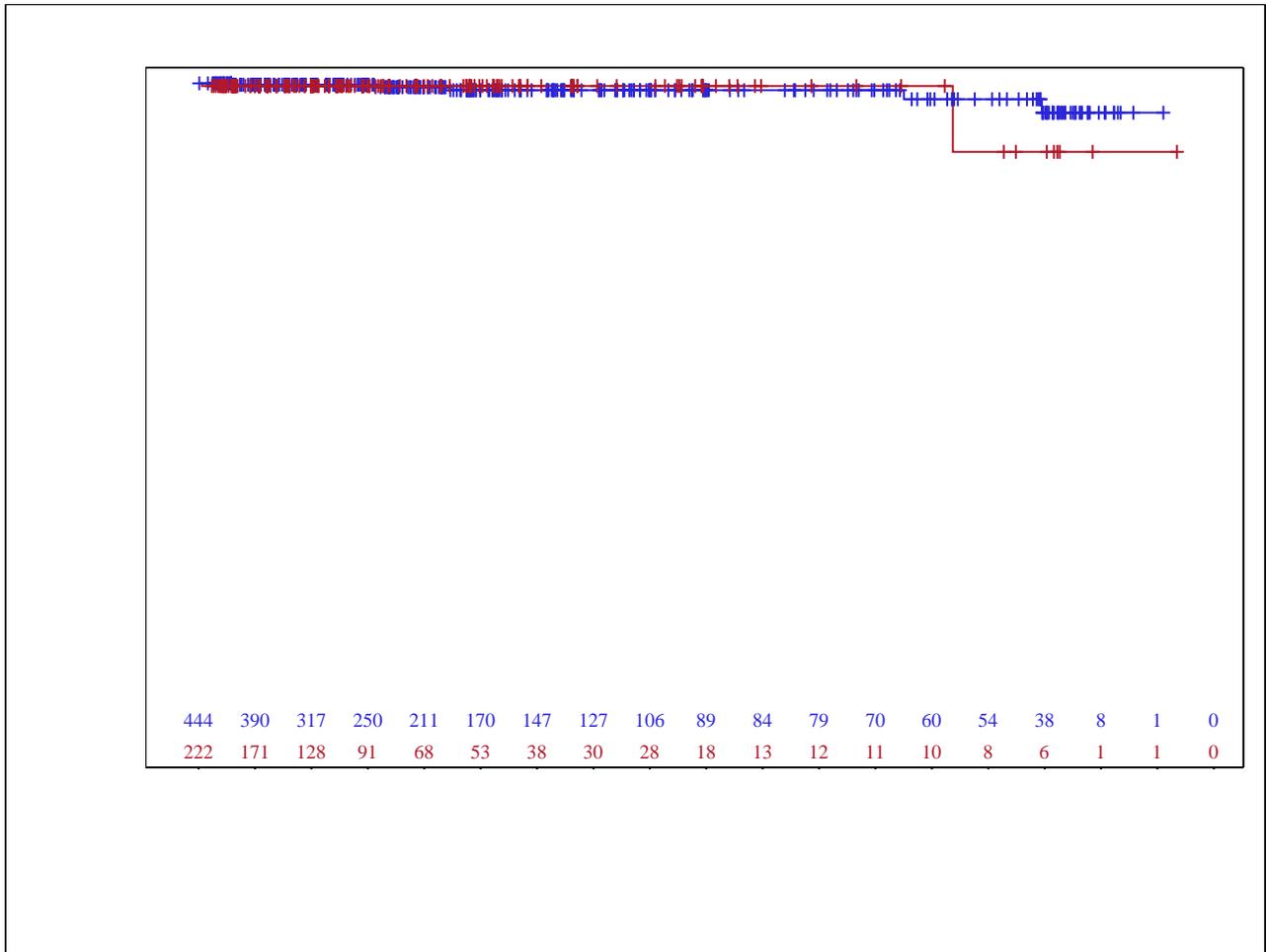
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



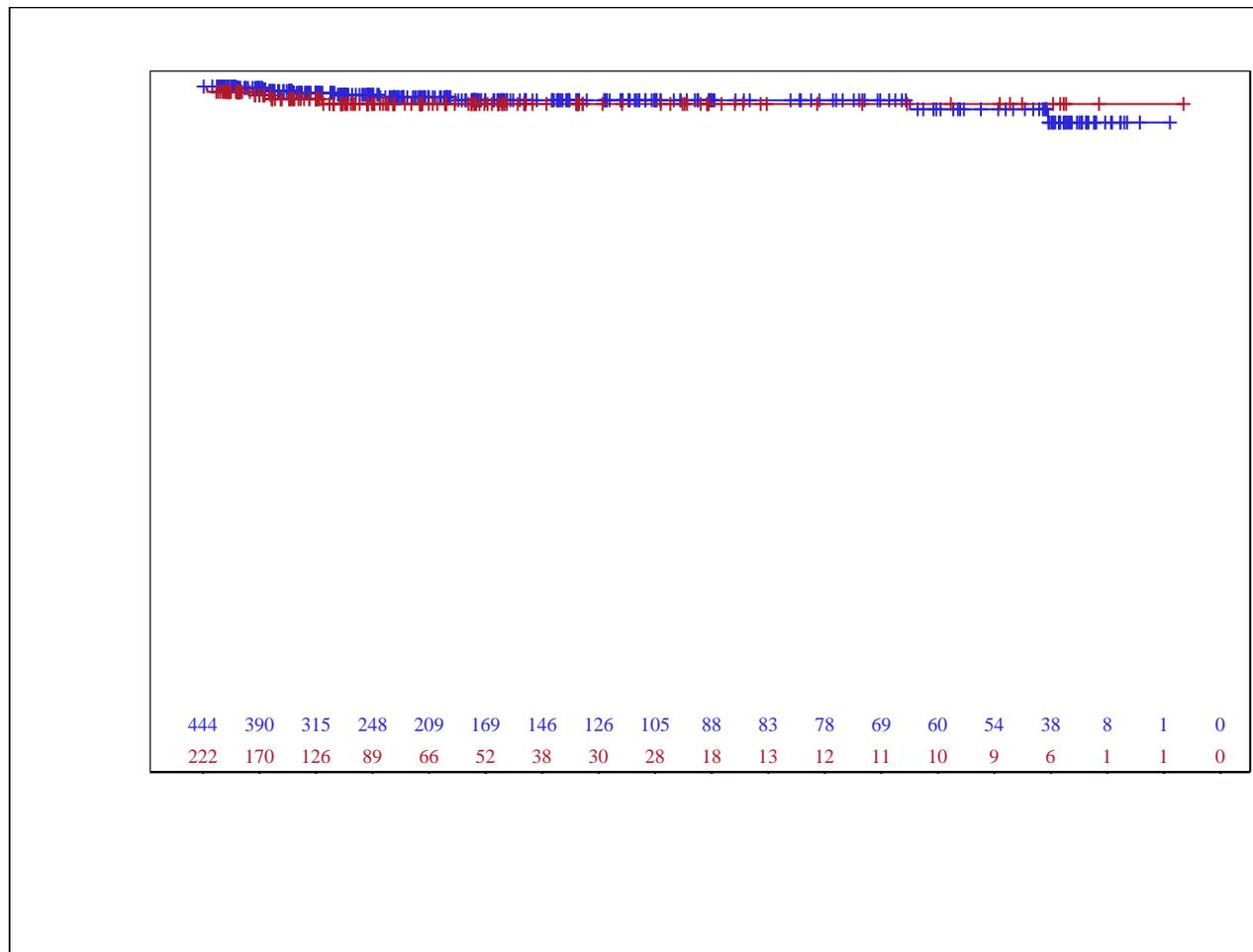
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

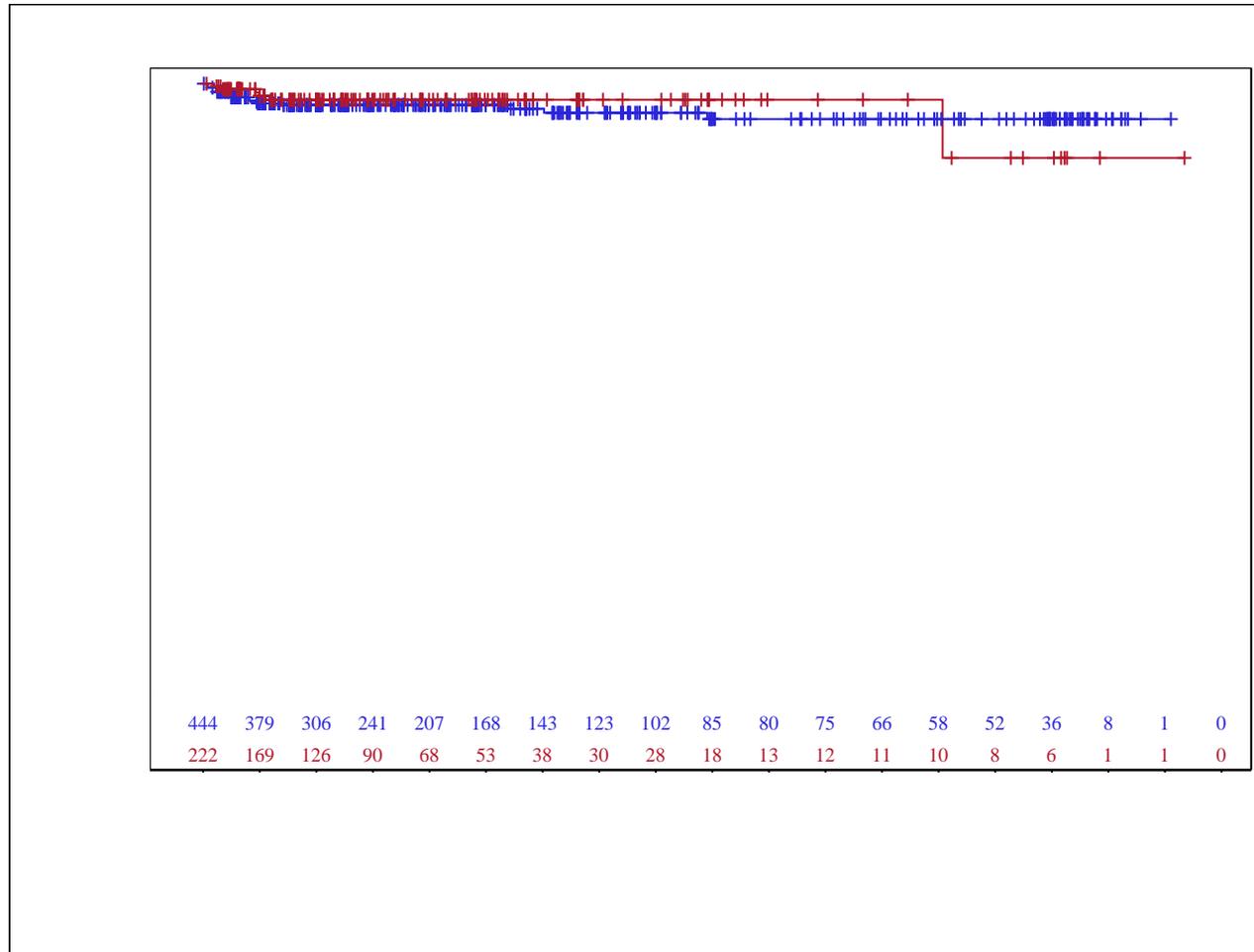
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

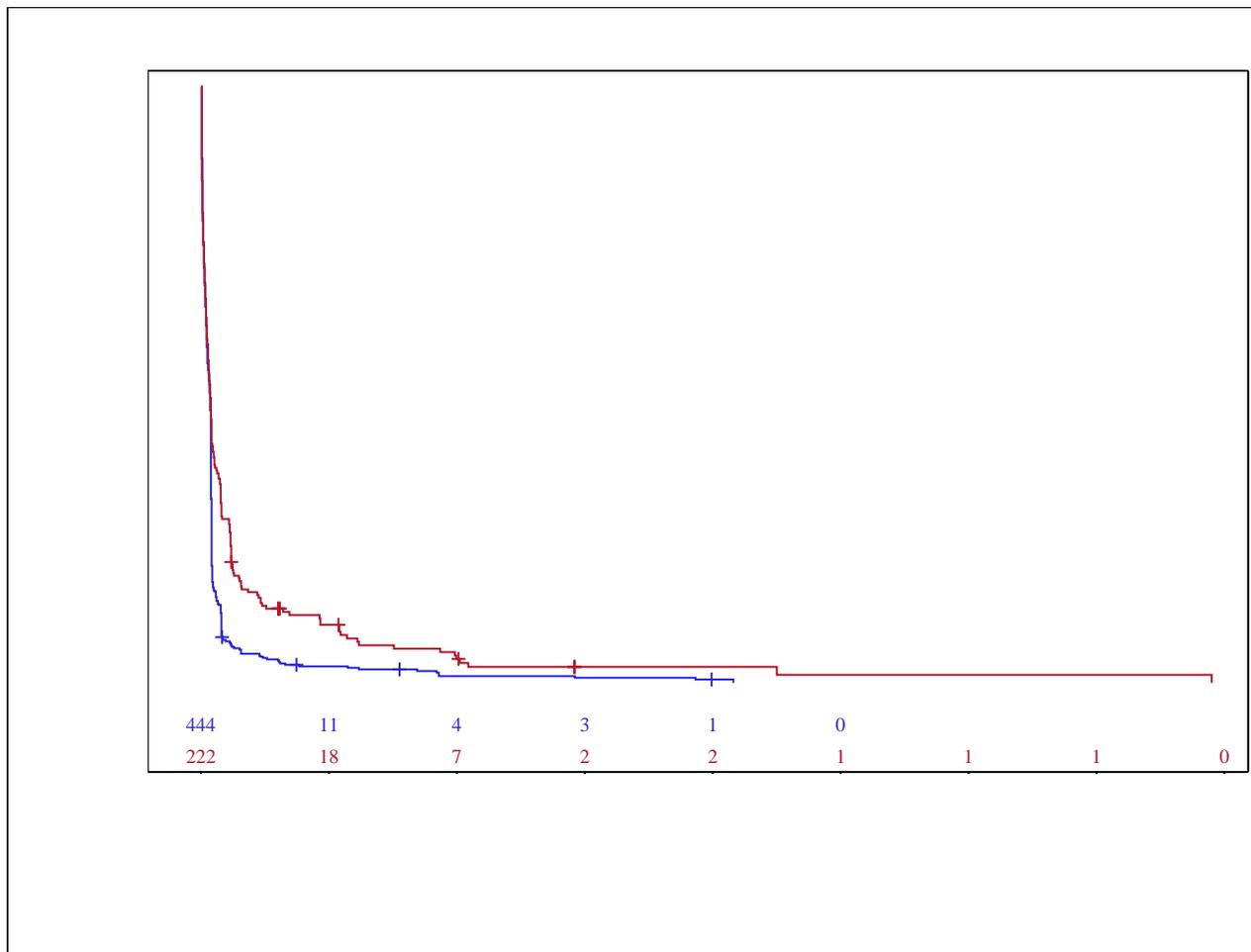
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

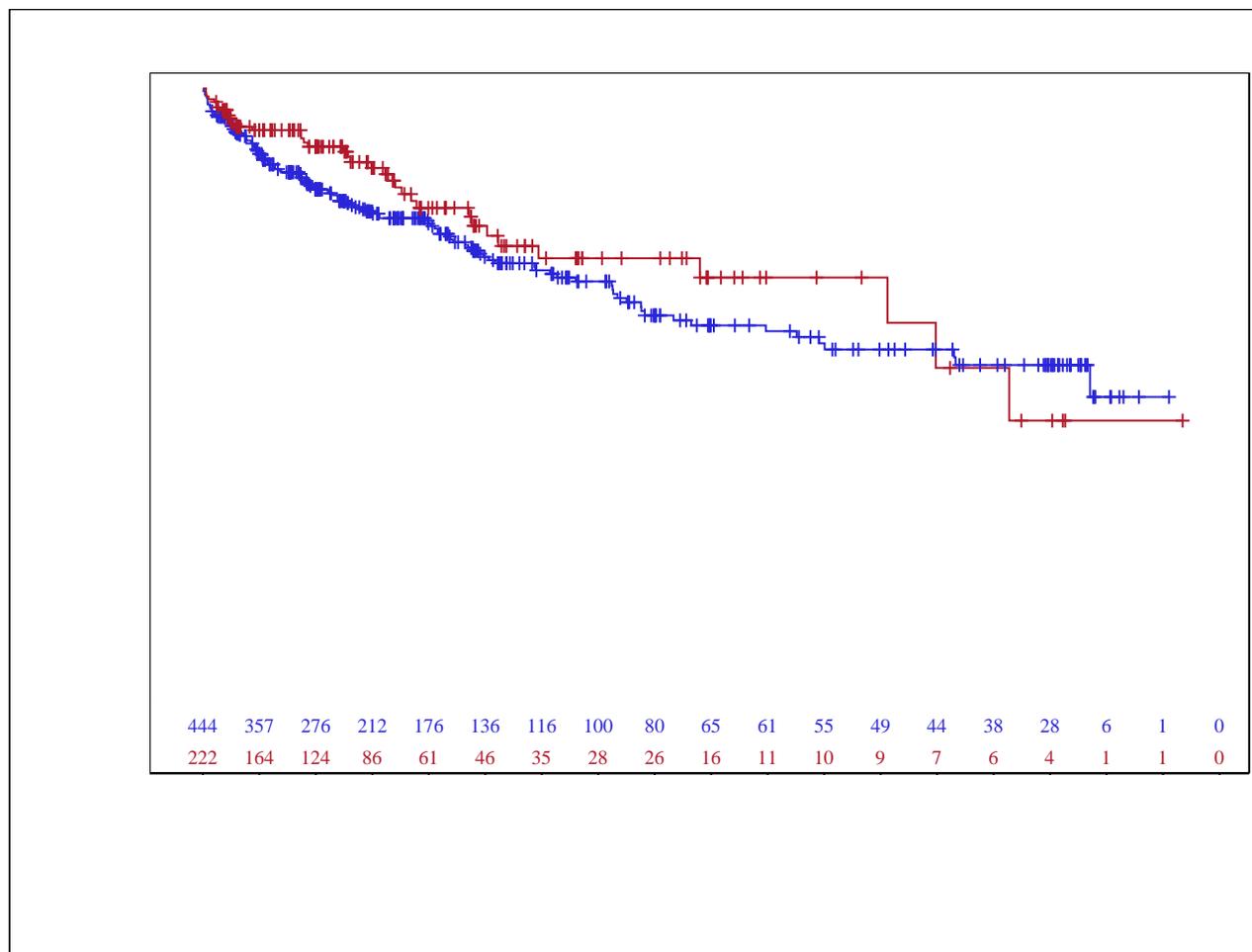
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

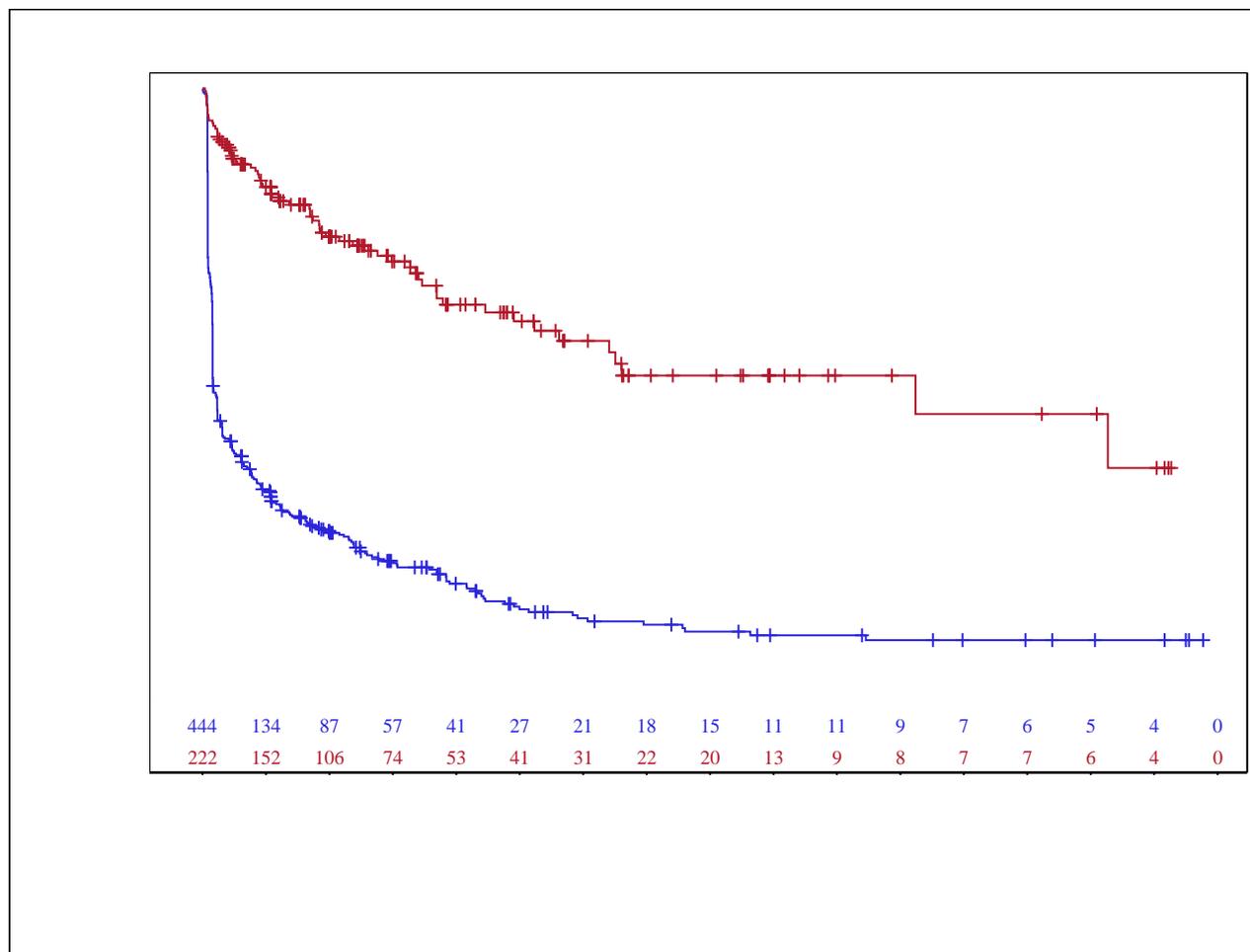
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

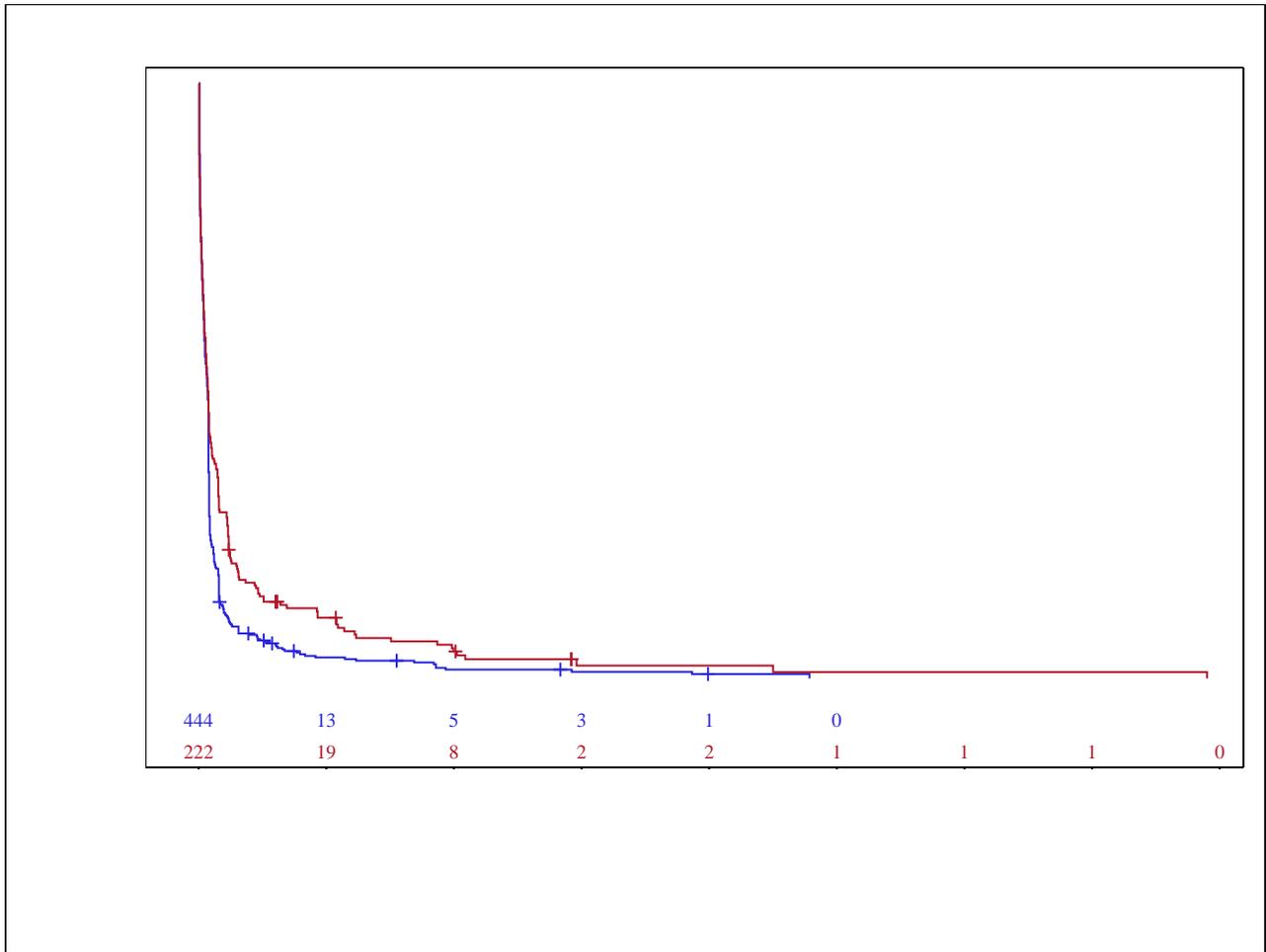
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

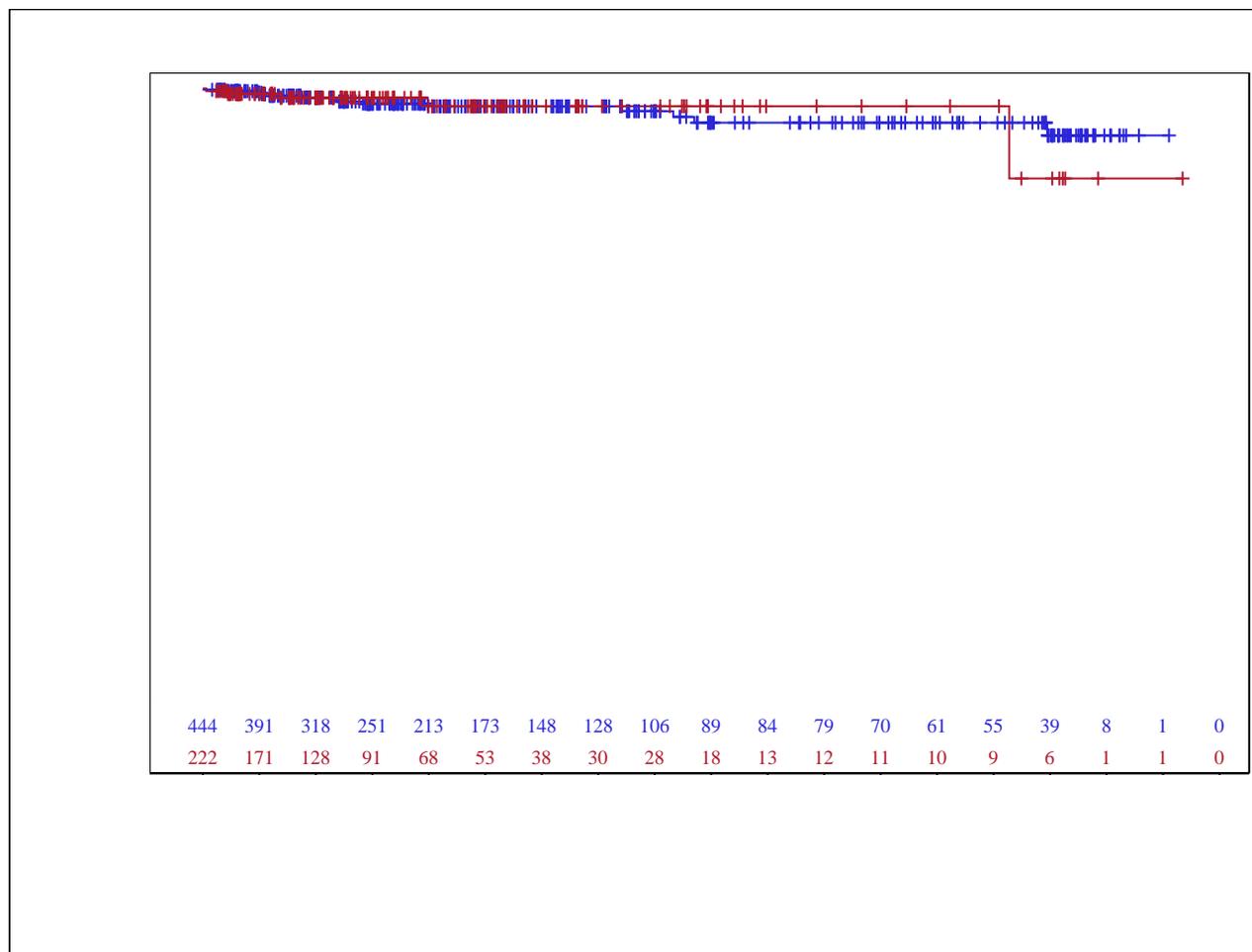
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

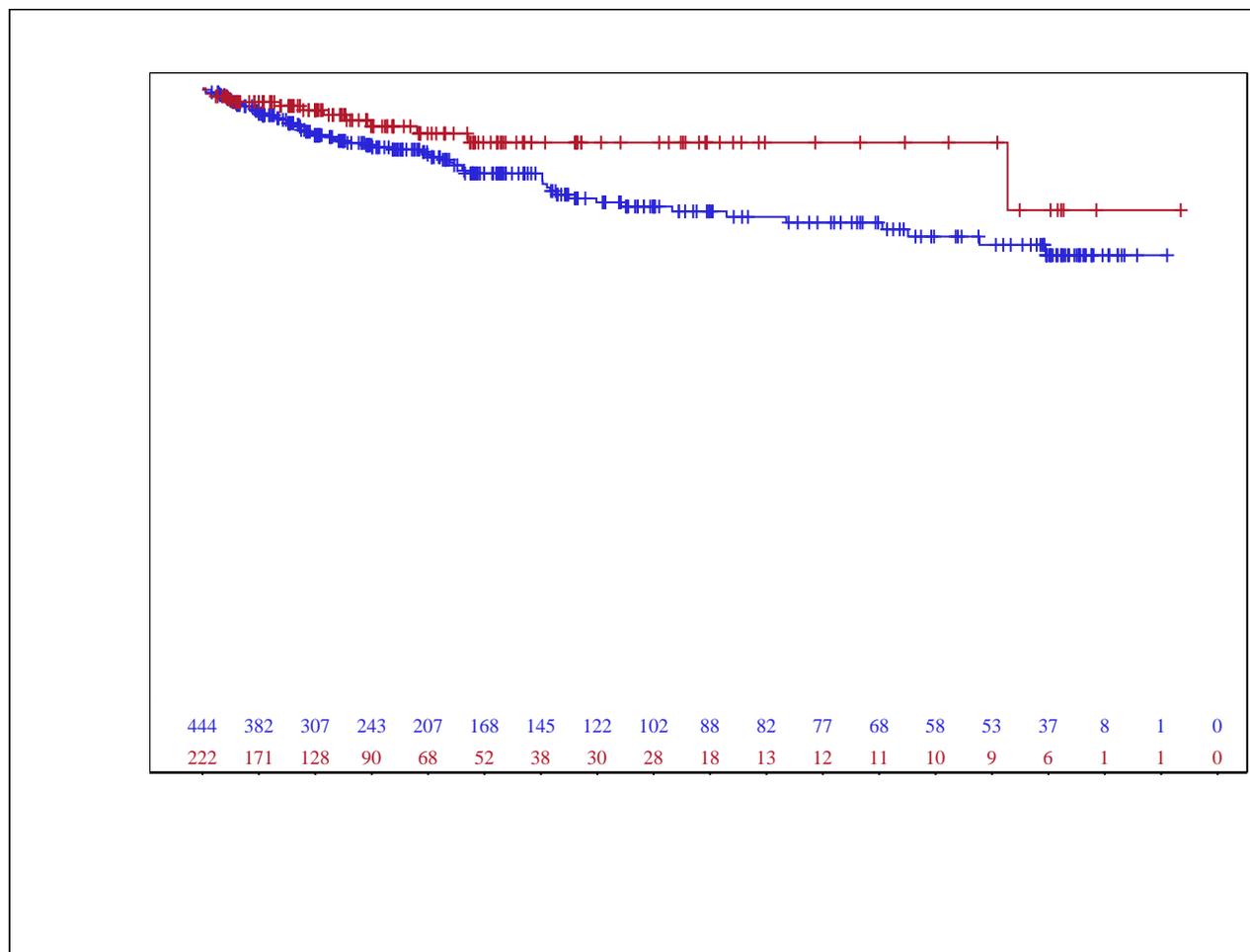
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

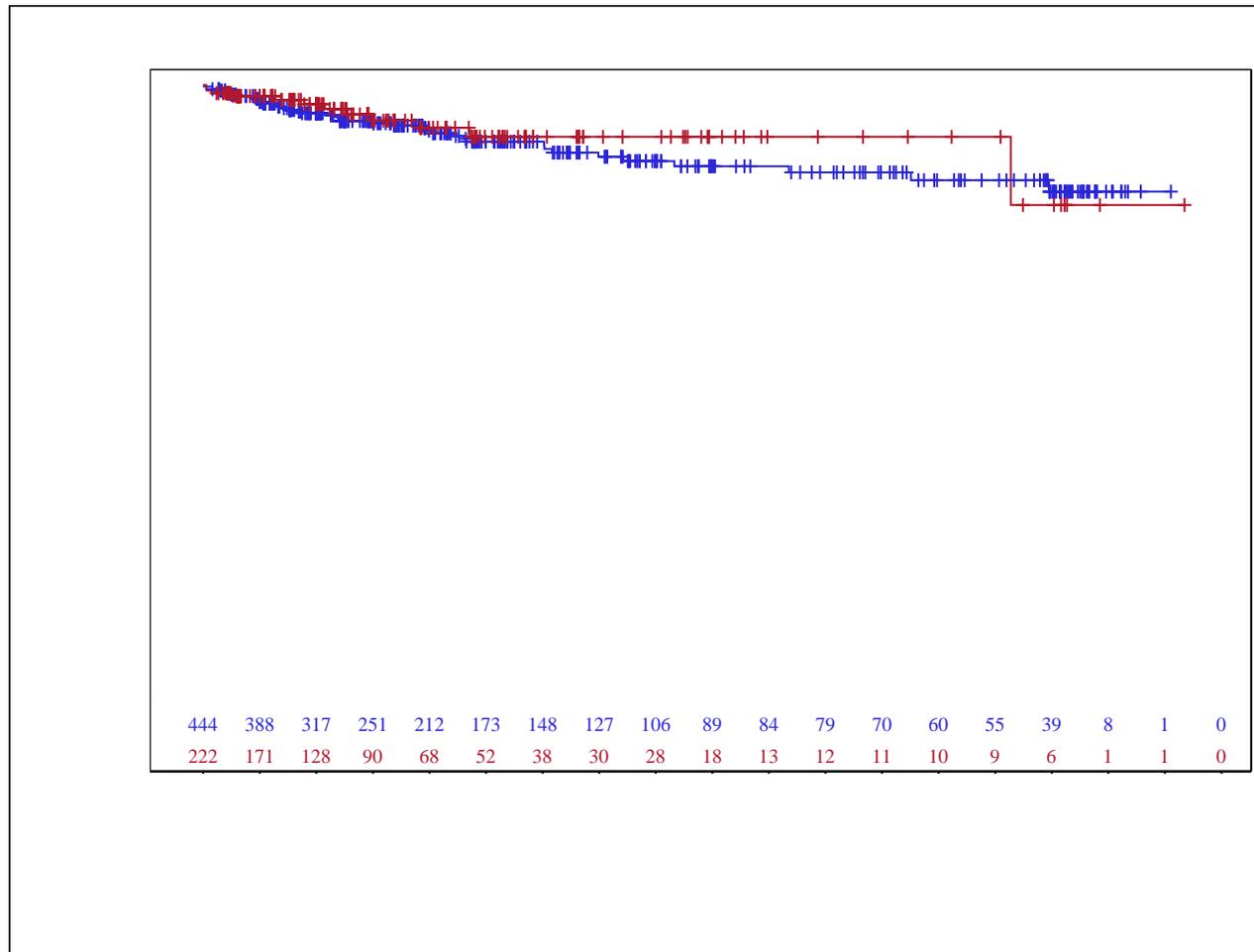
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

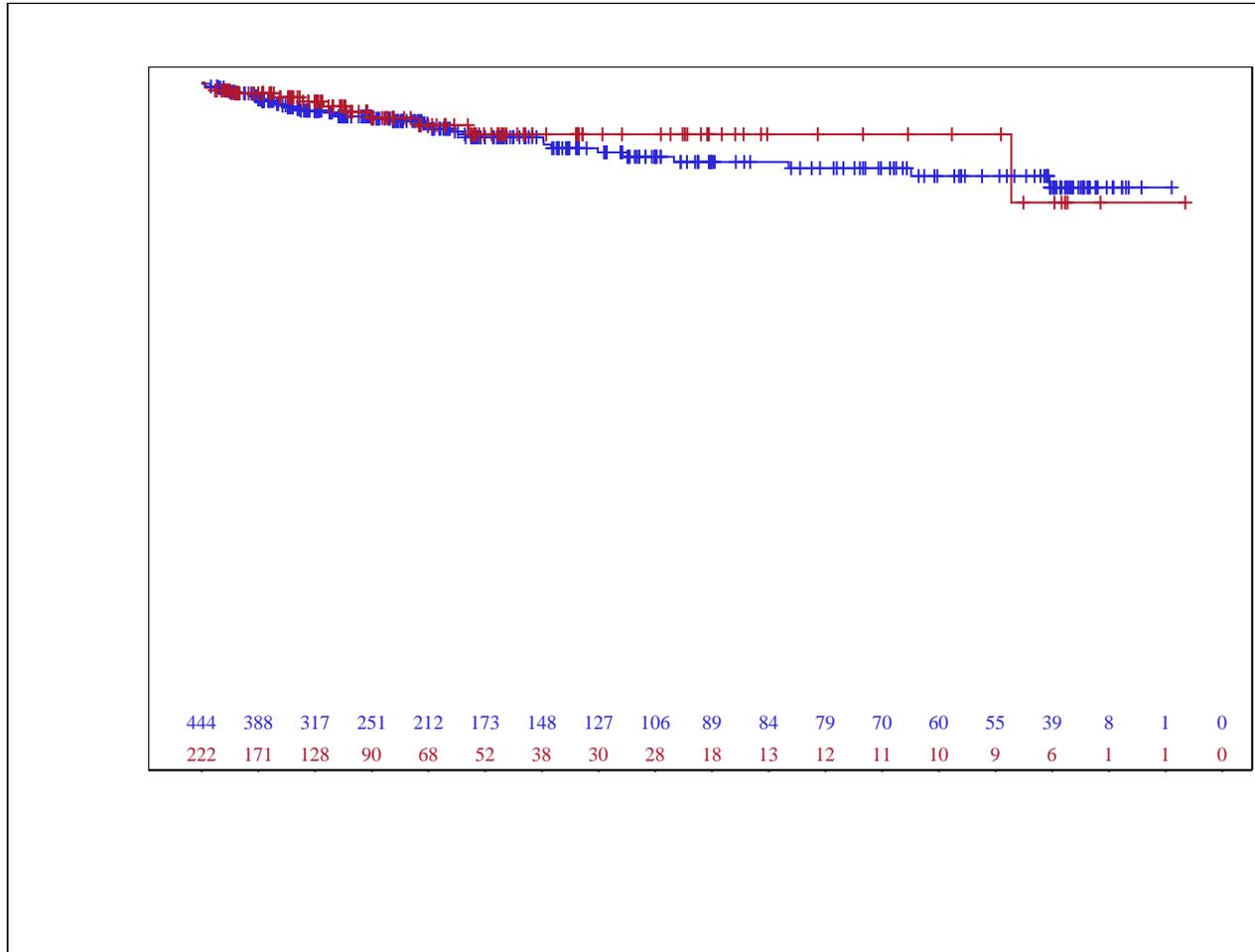
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 - (Date of Data Cutoff: 15-Nov-2021)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

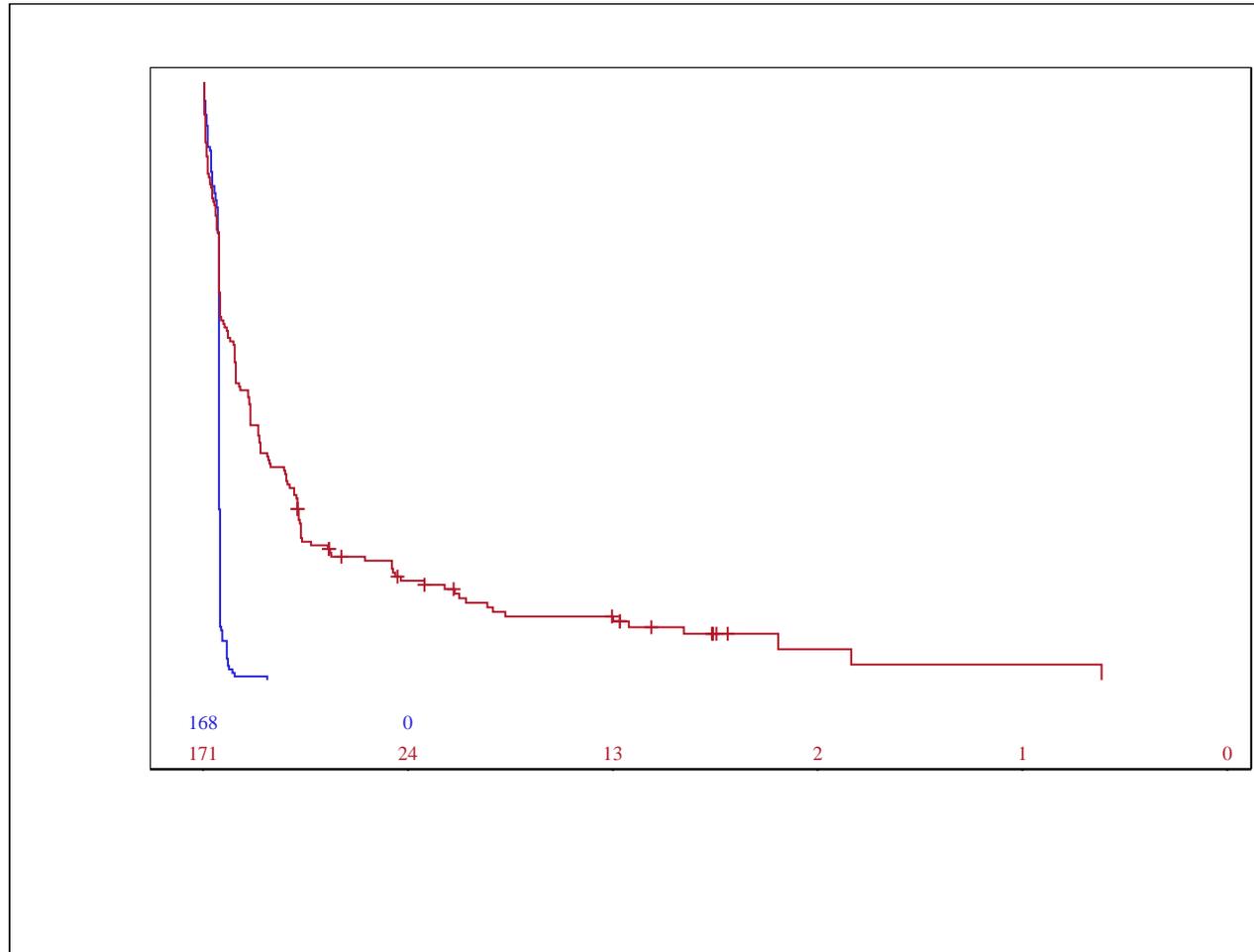
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

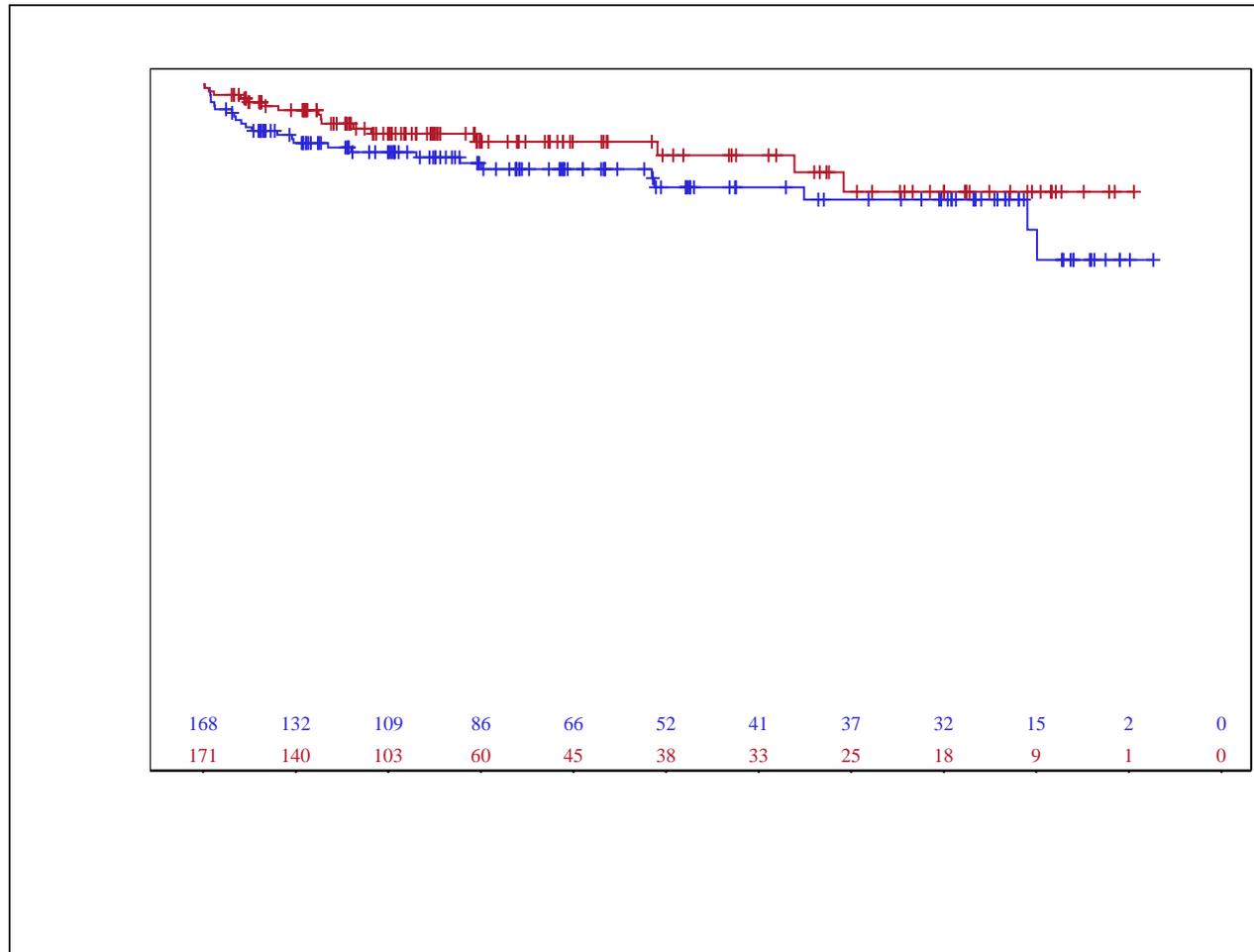
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

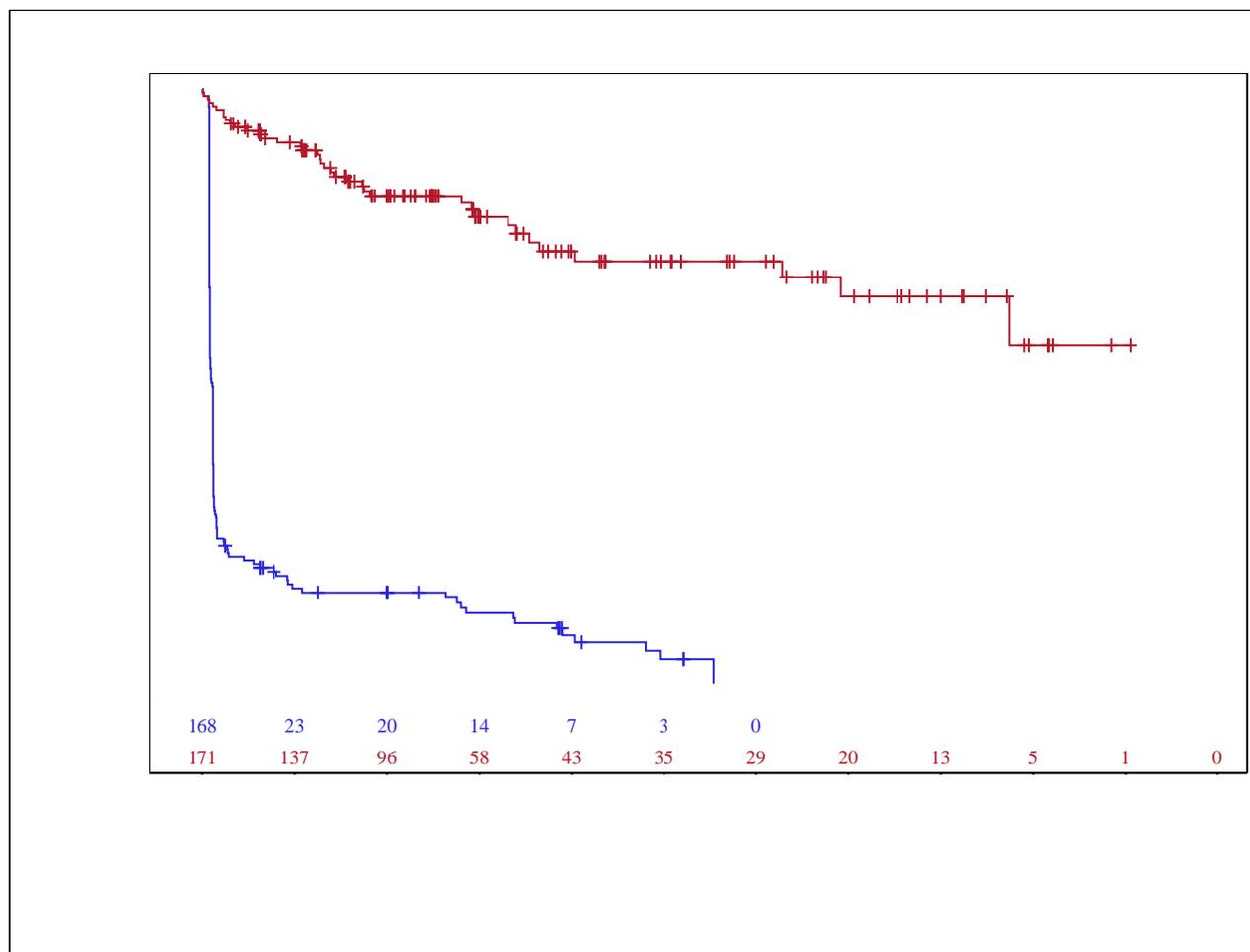
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

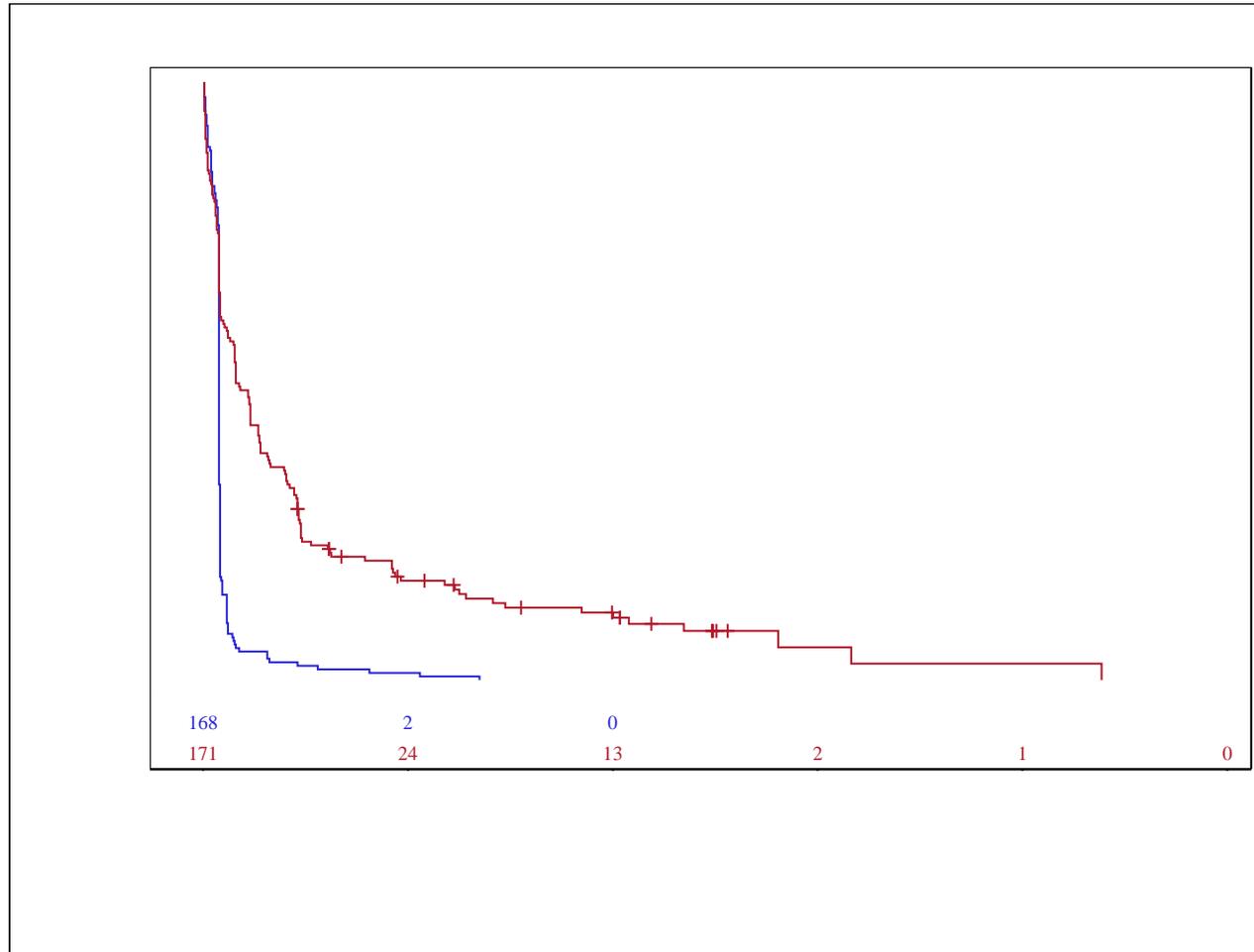
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

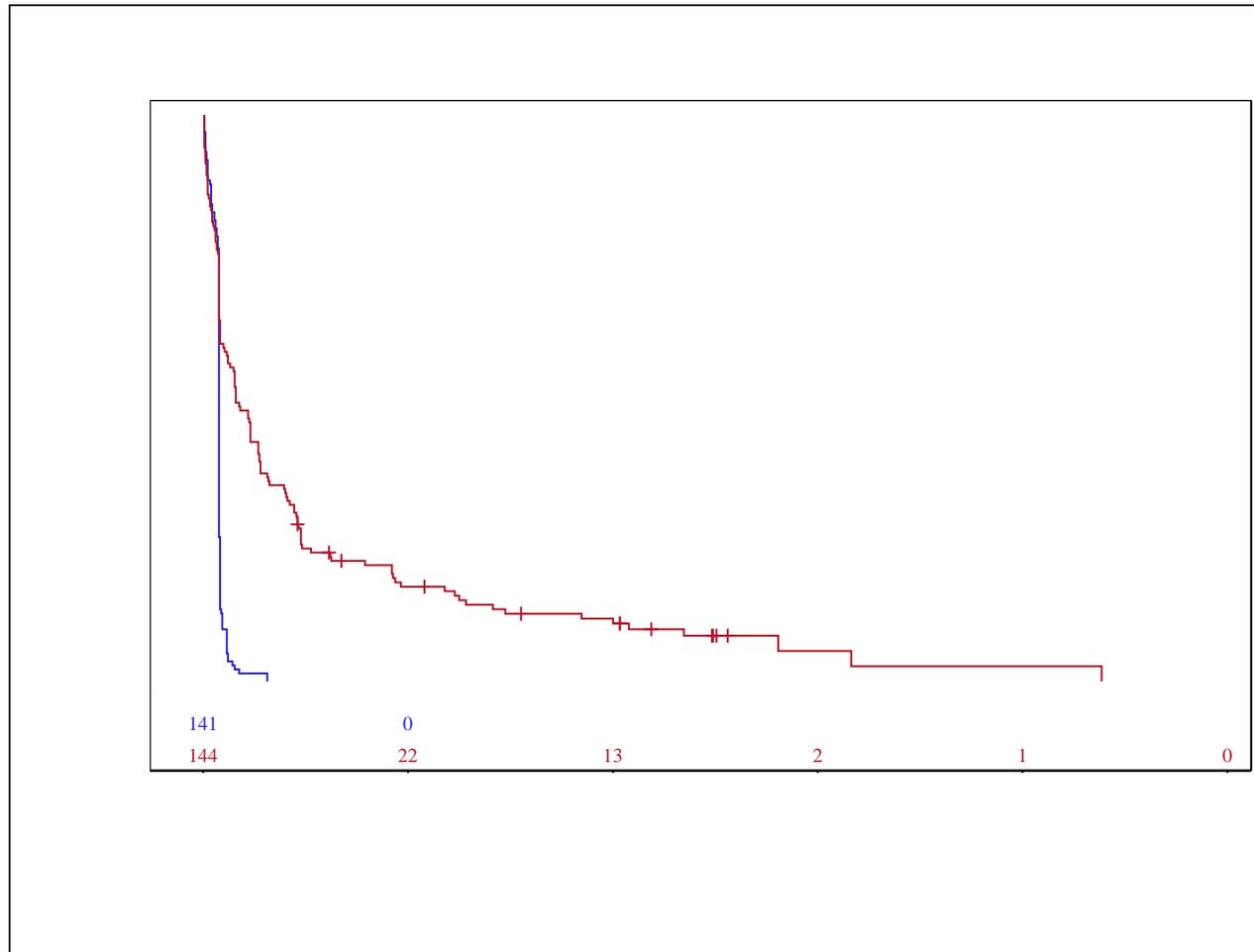
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



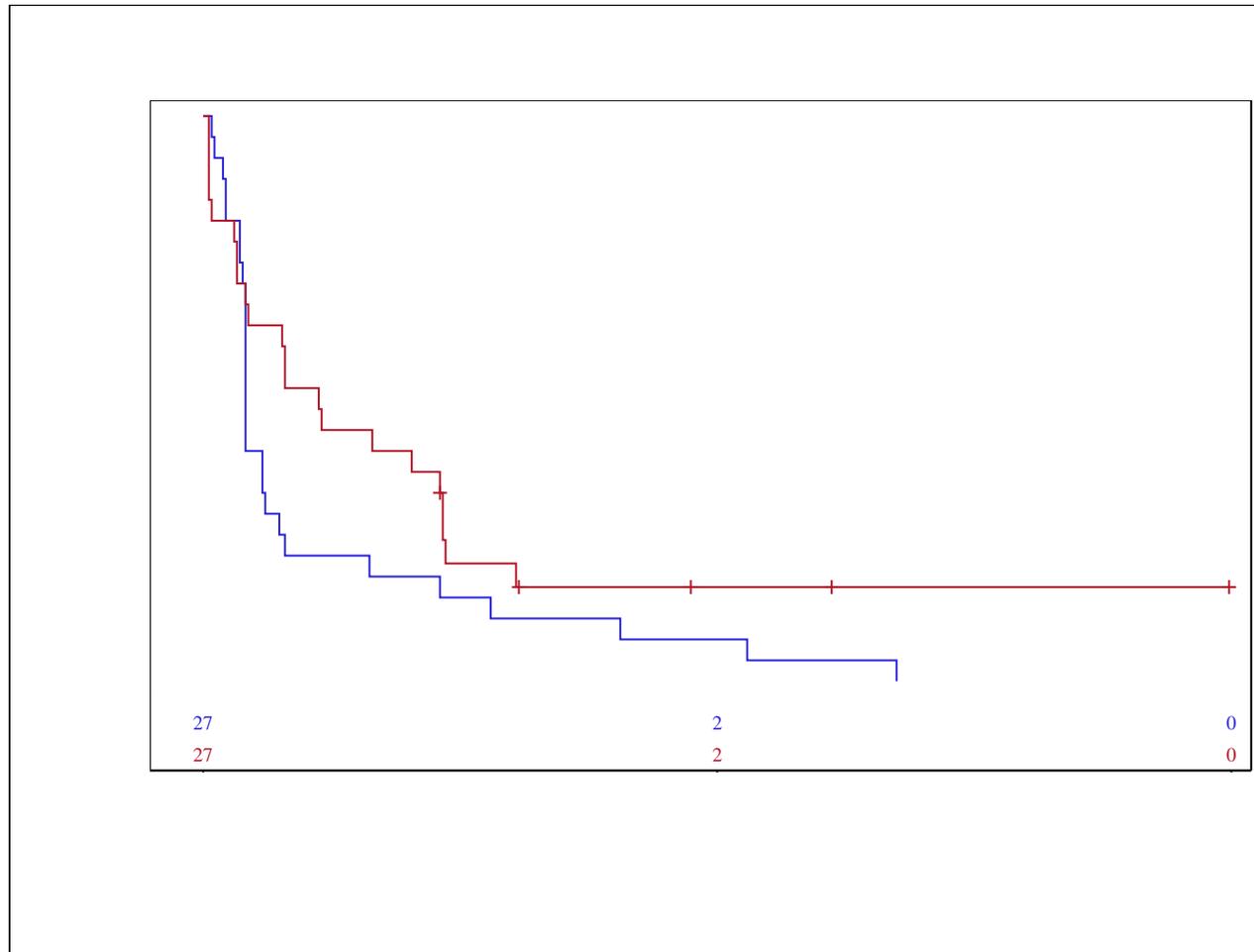
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



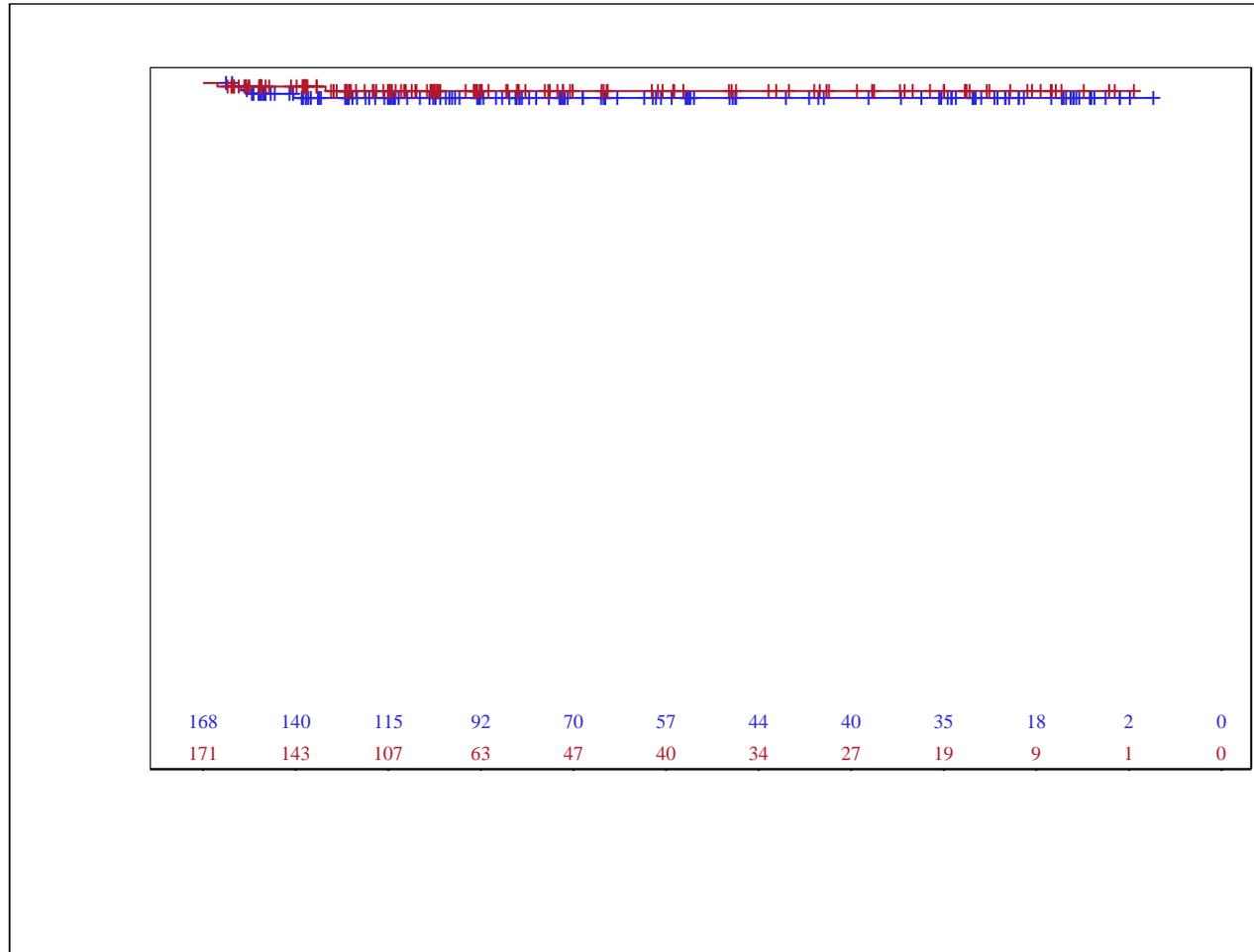
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

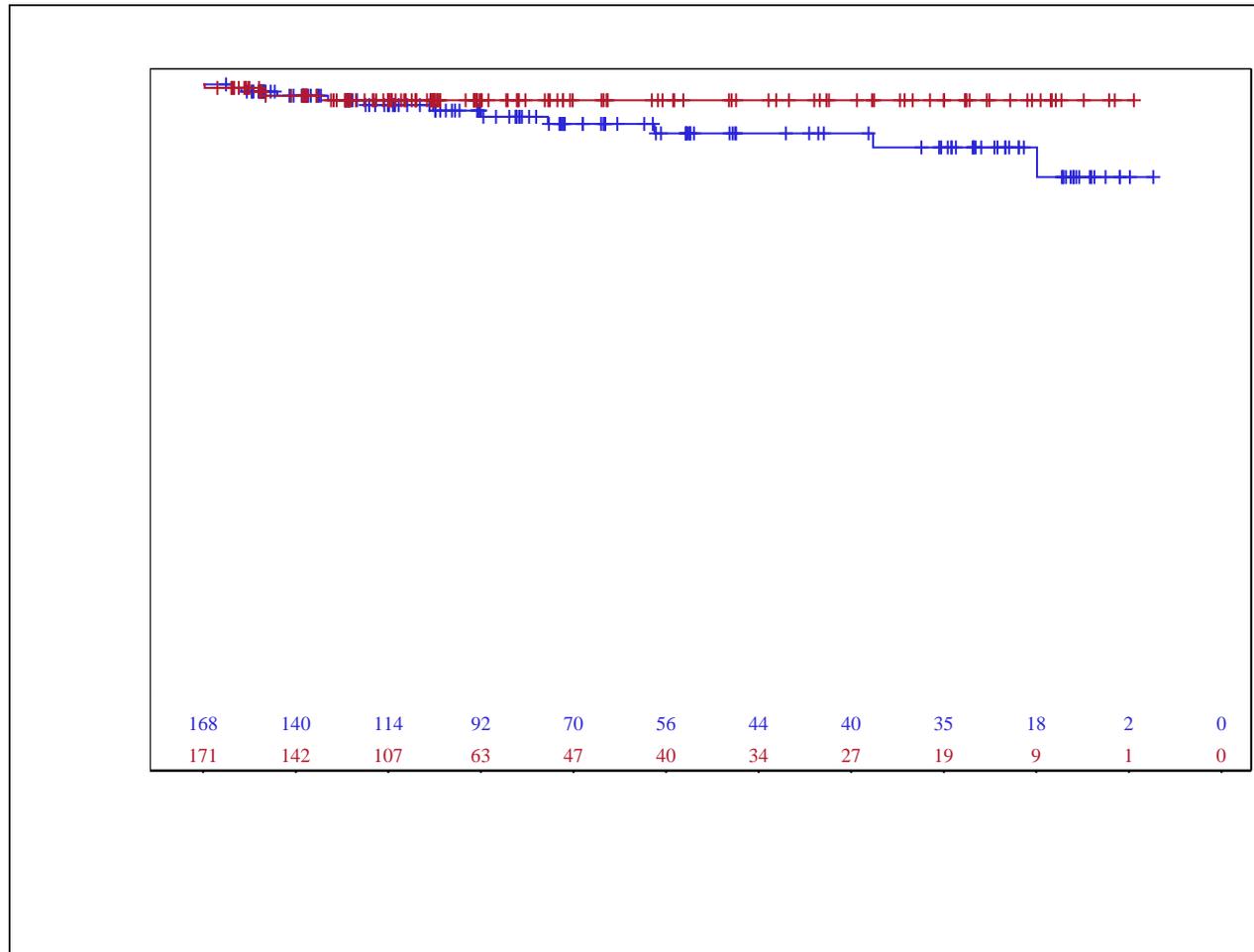
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

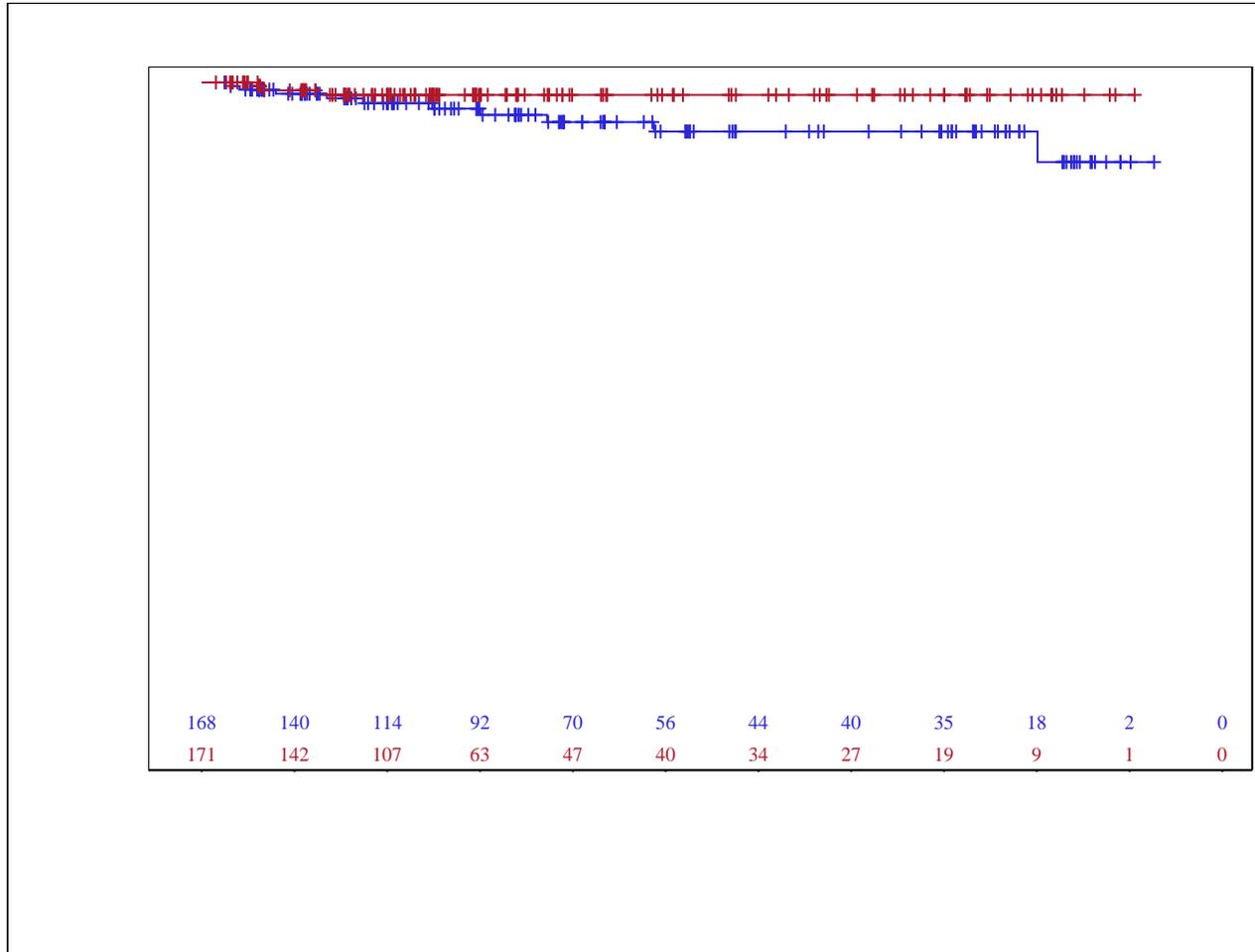
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

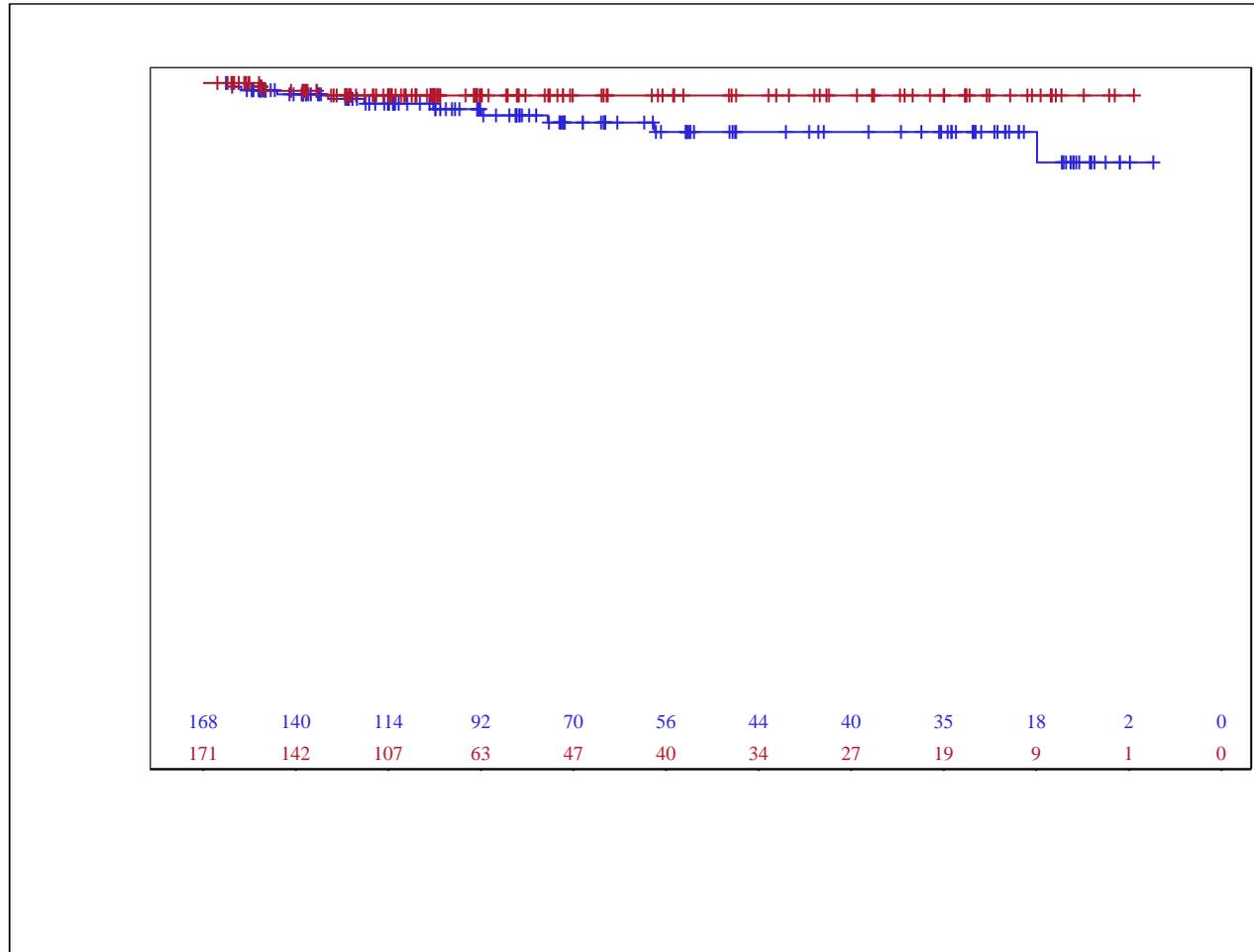
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

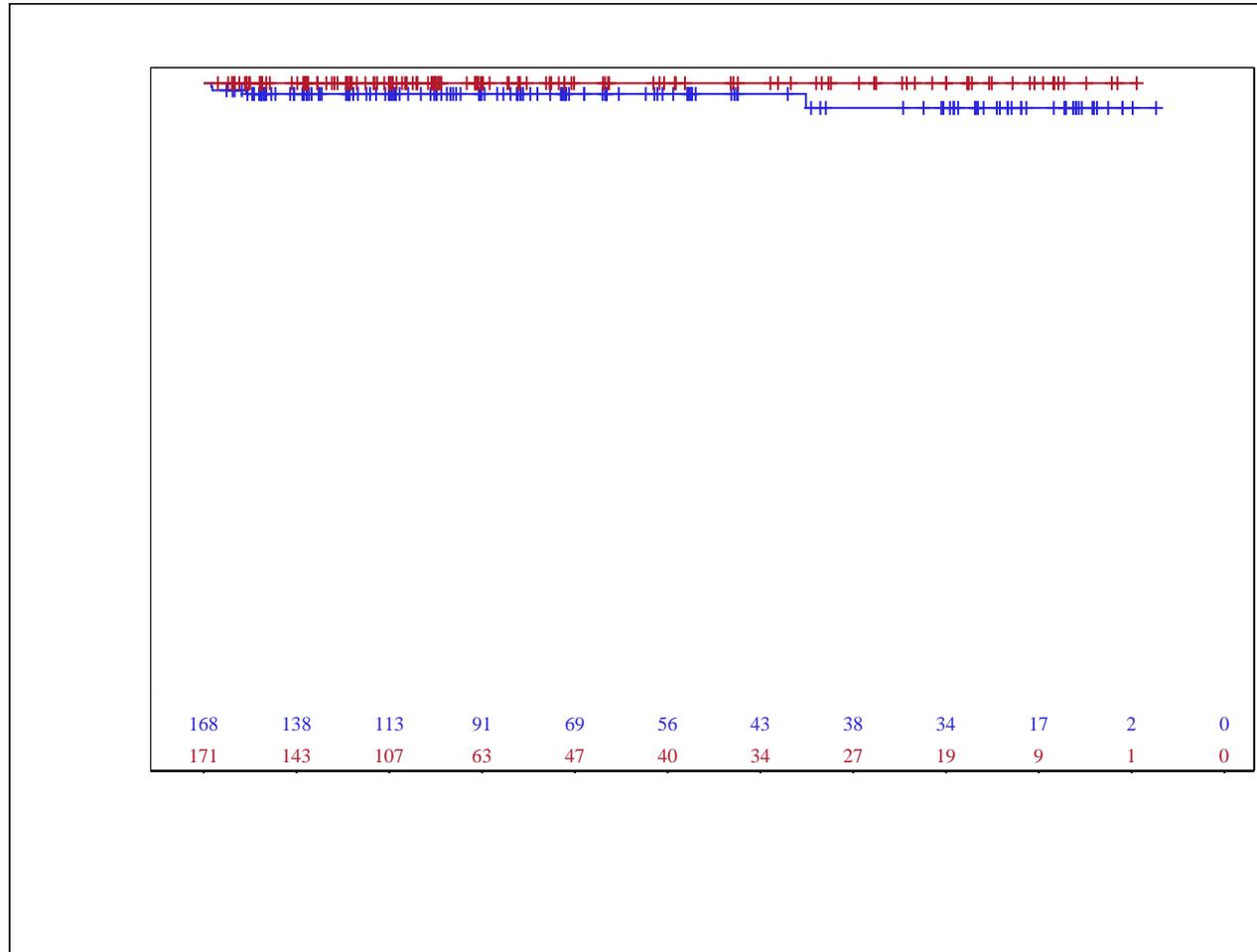
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

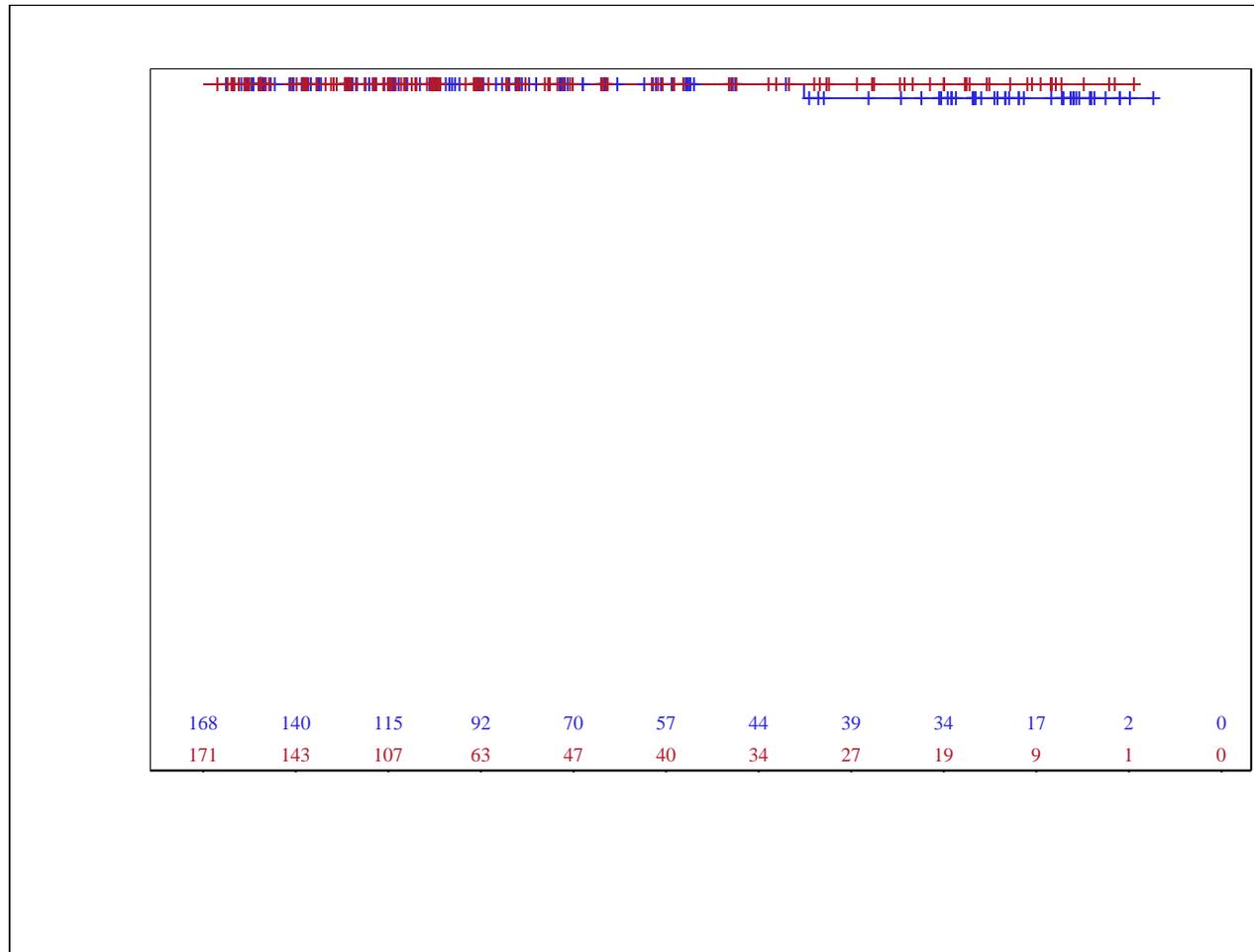
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

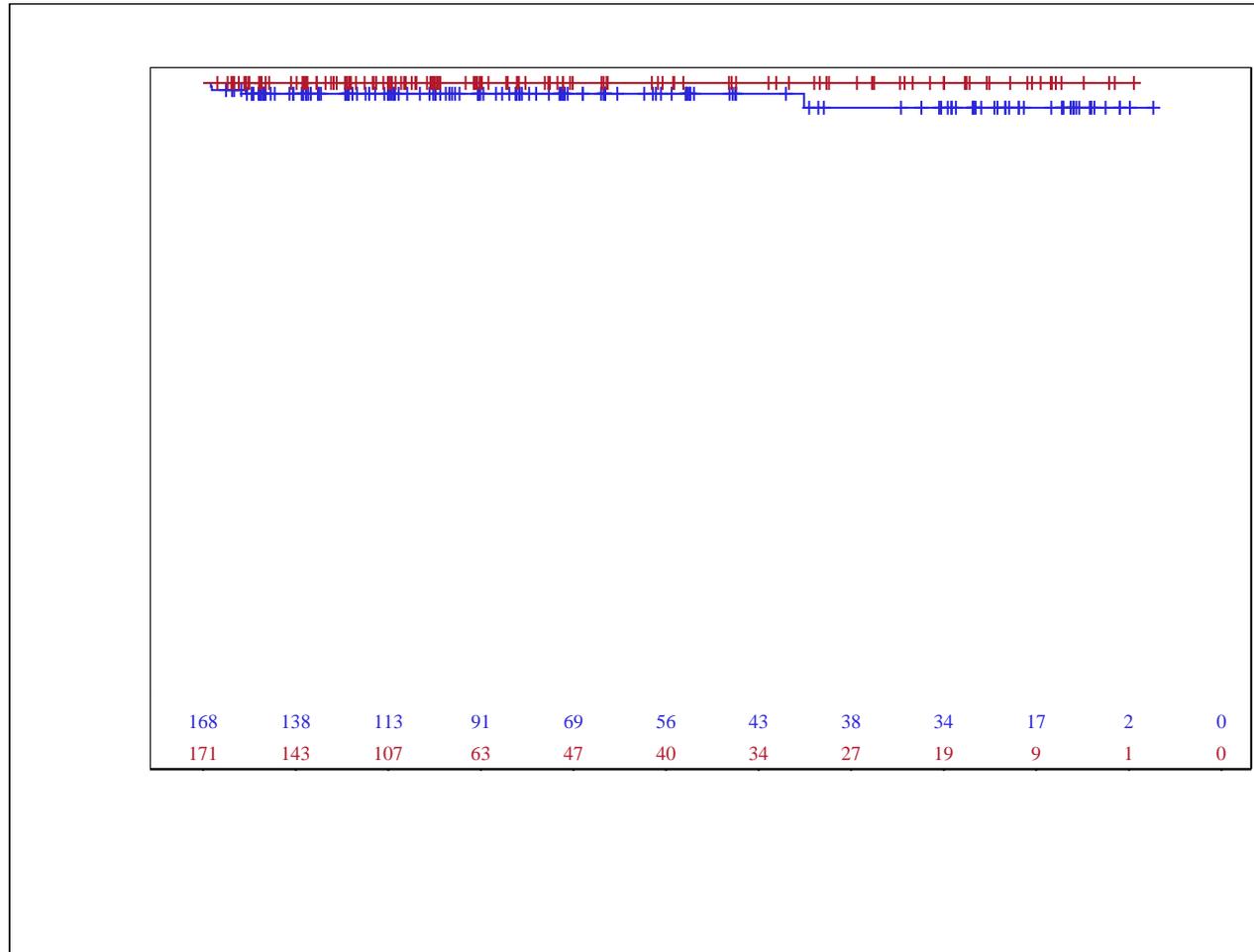
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

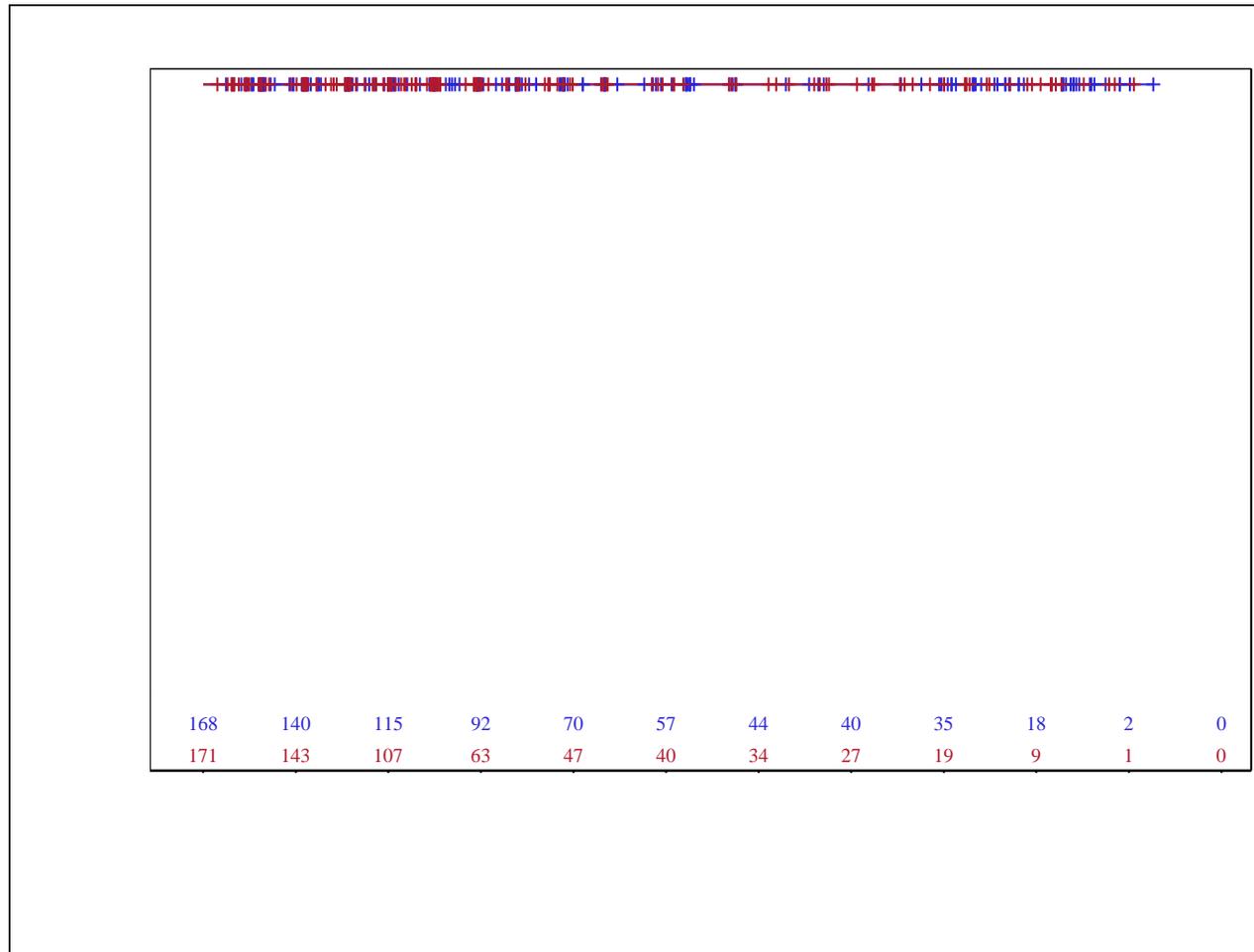
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

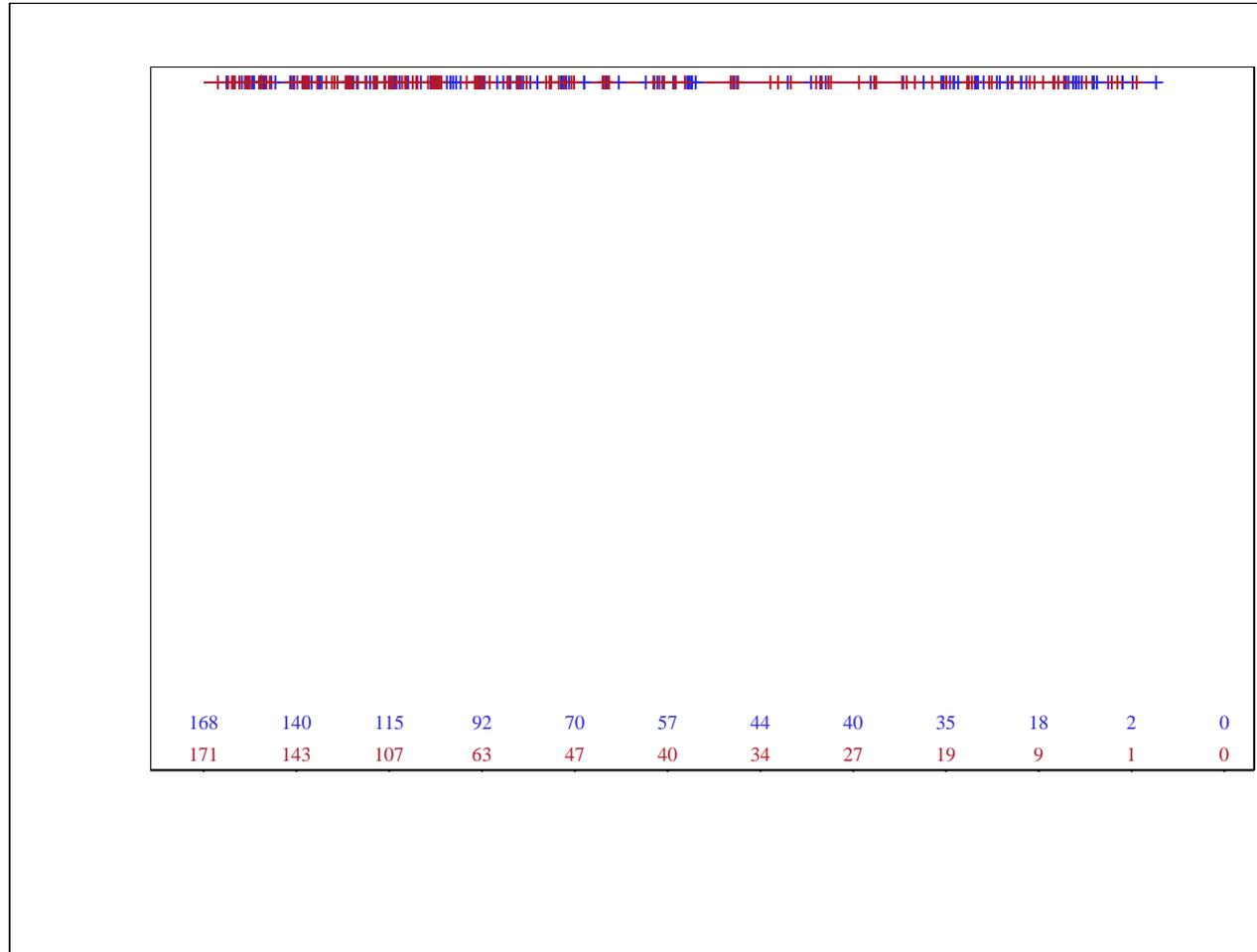
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



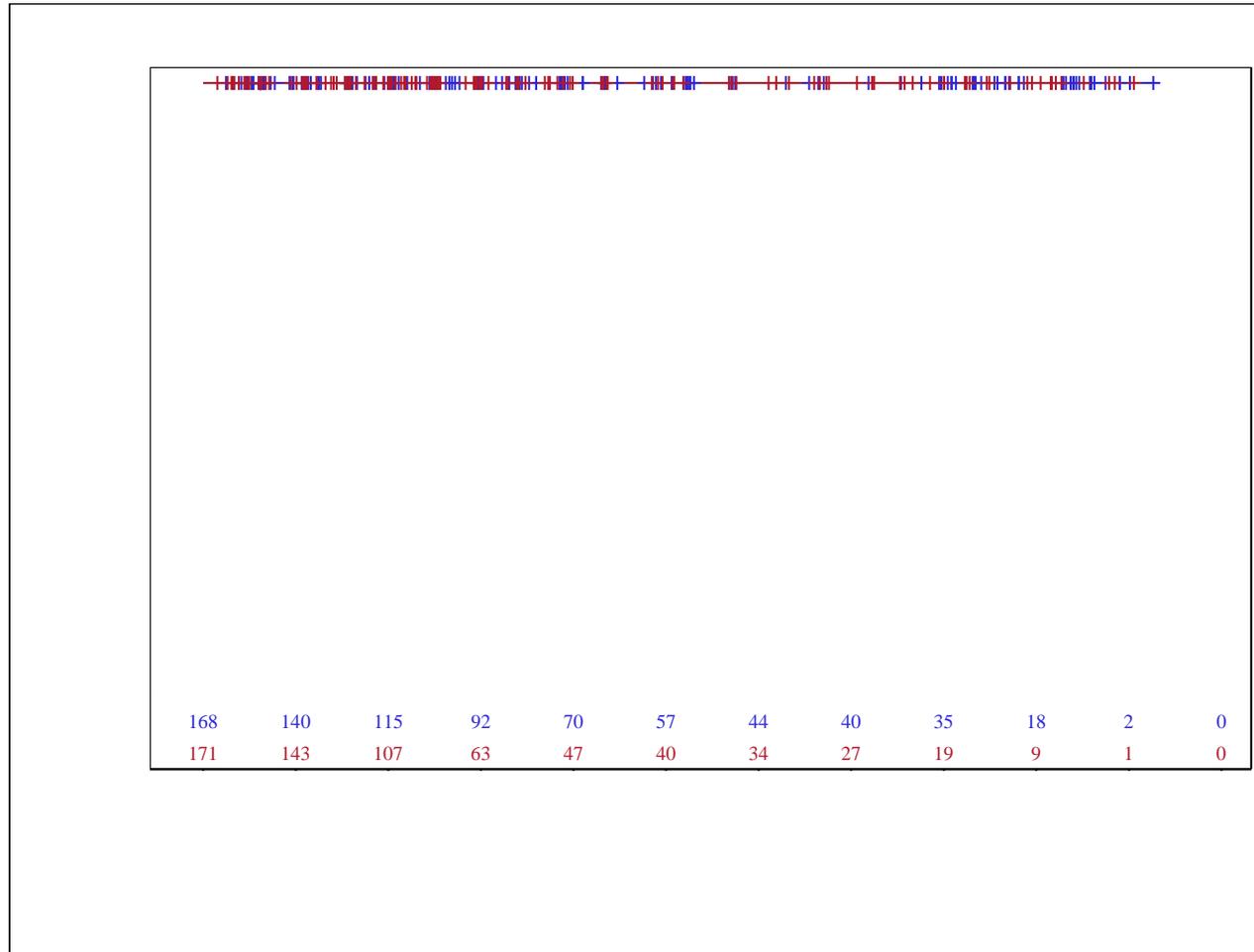
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

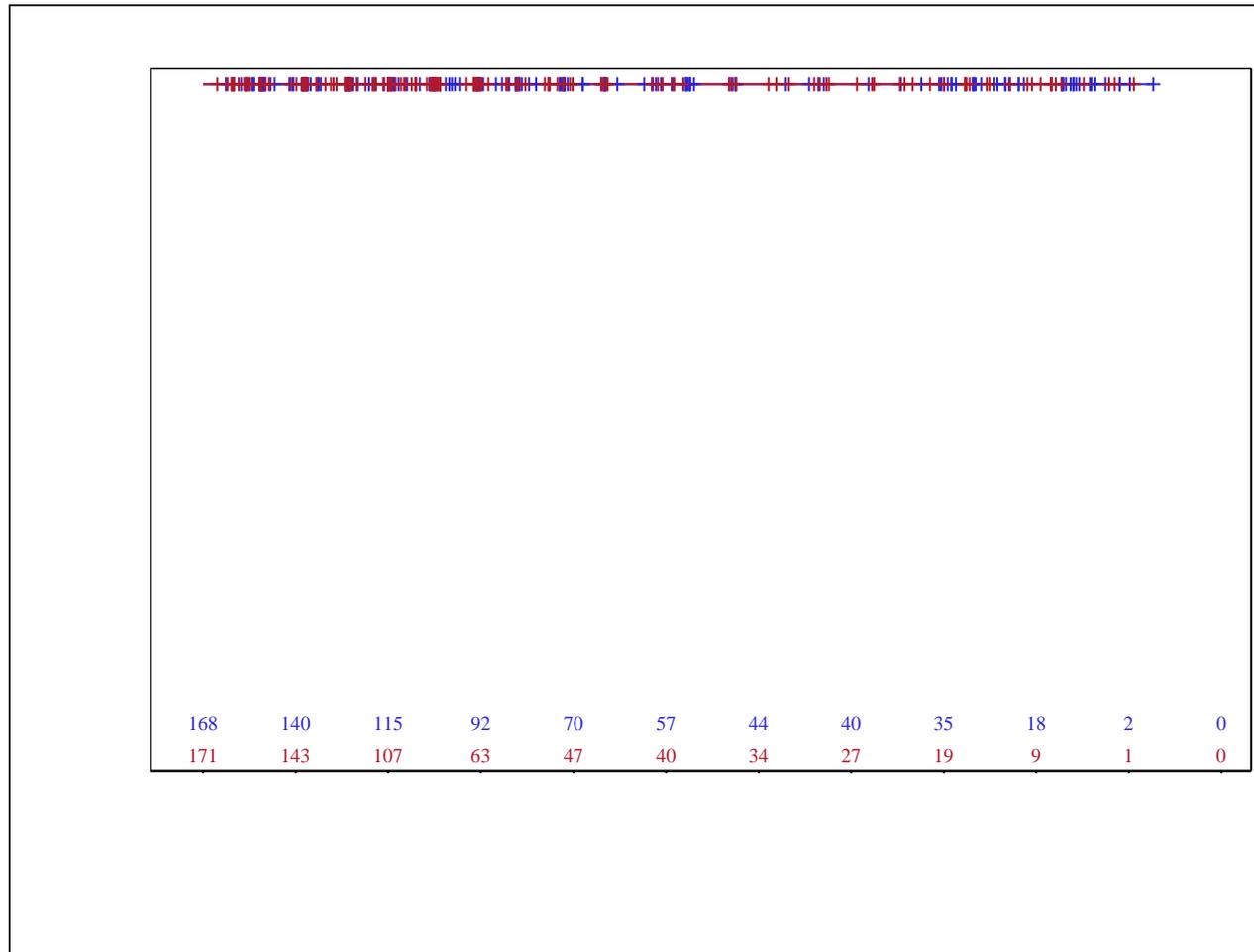
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

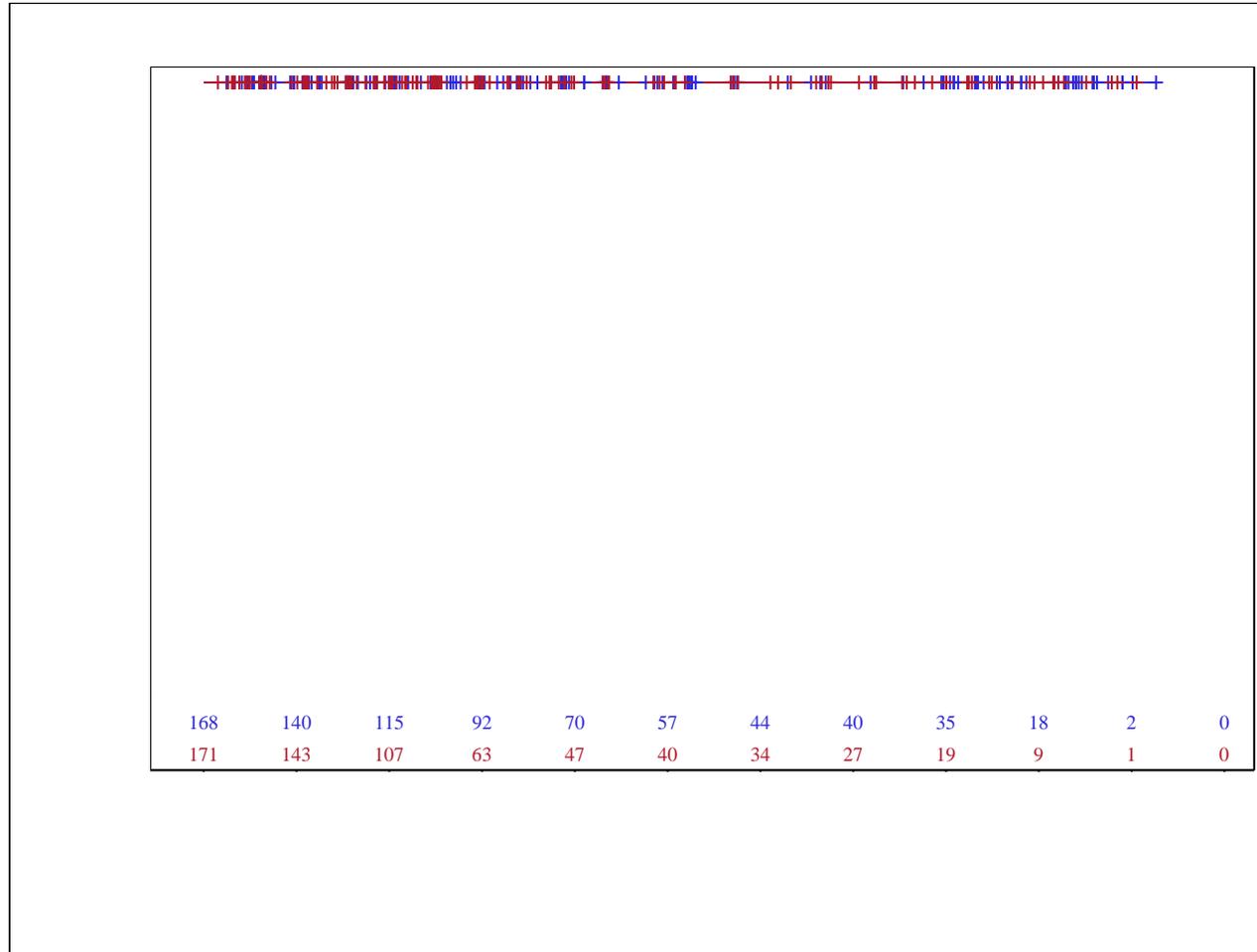
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

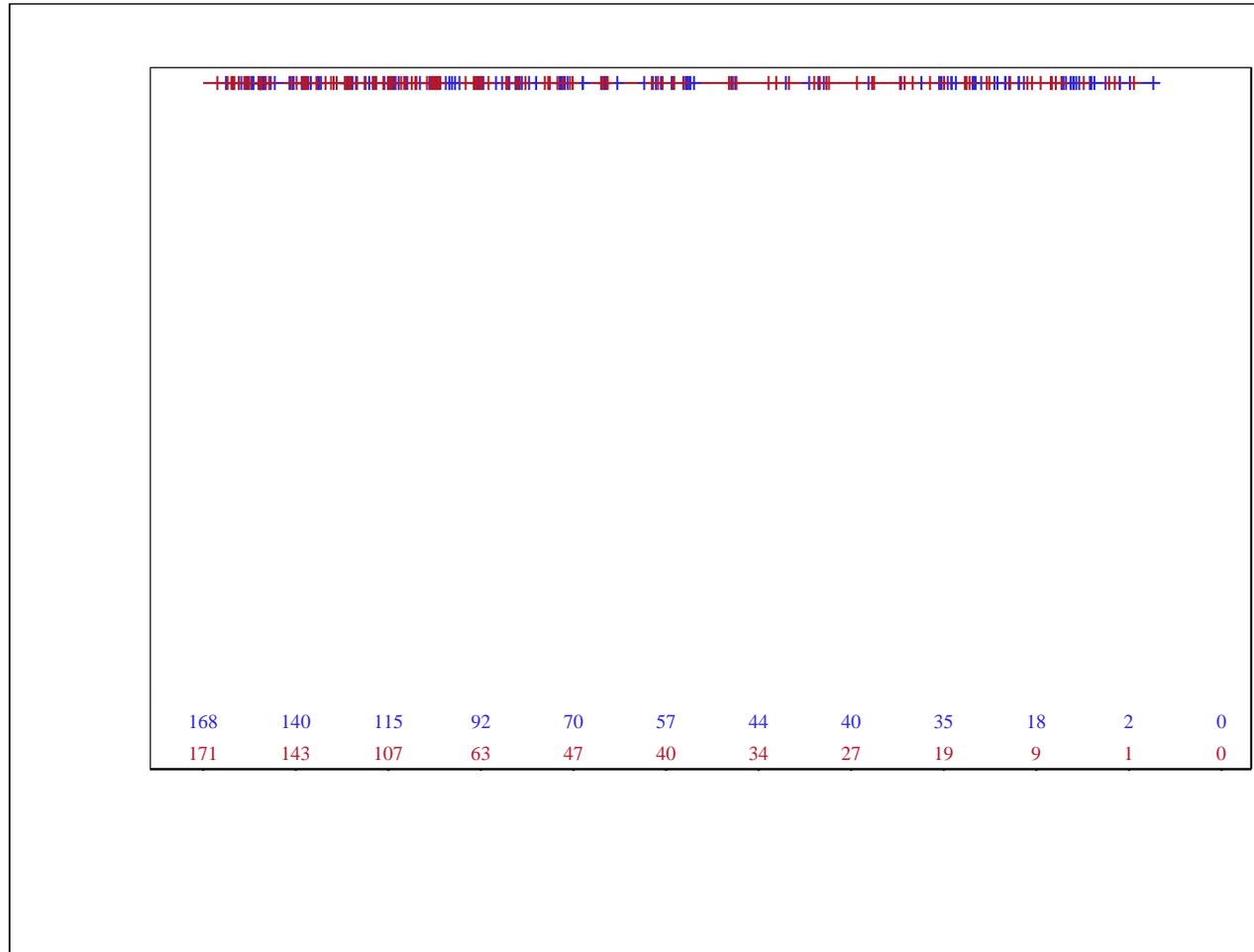
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

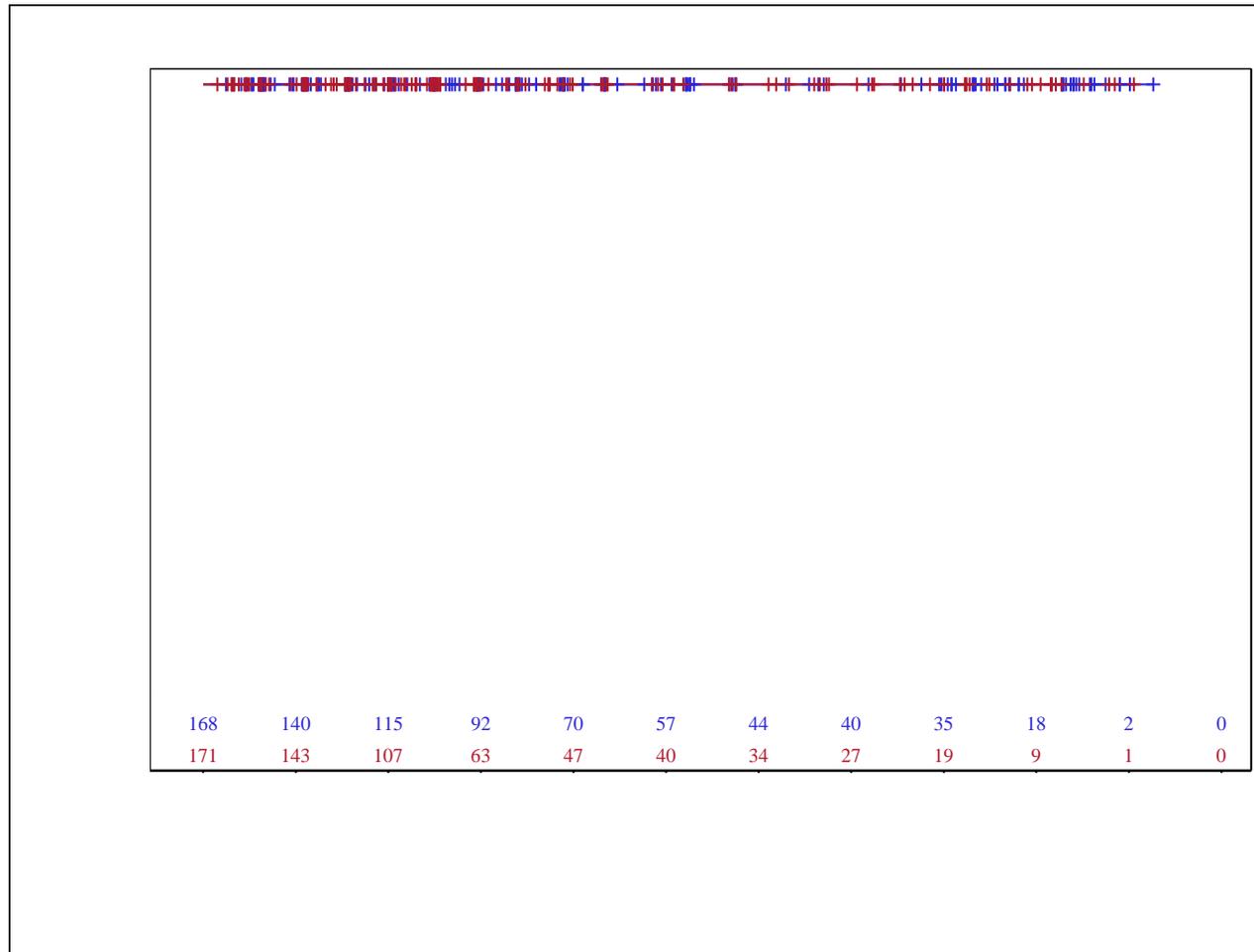
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

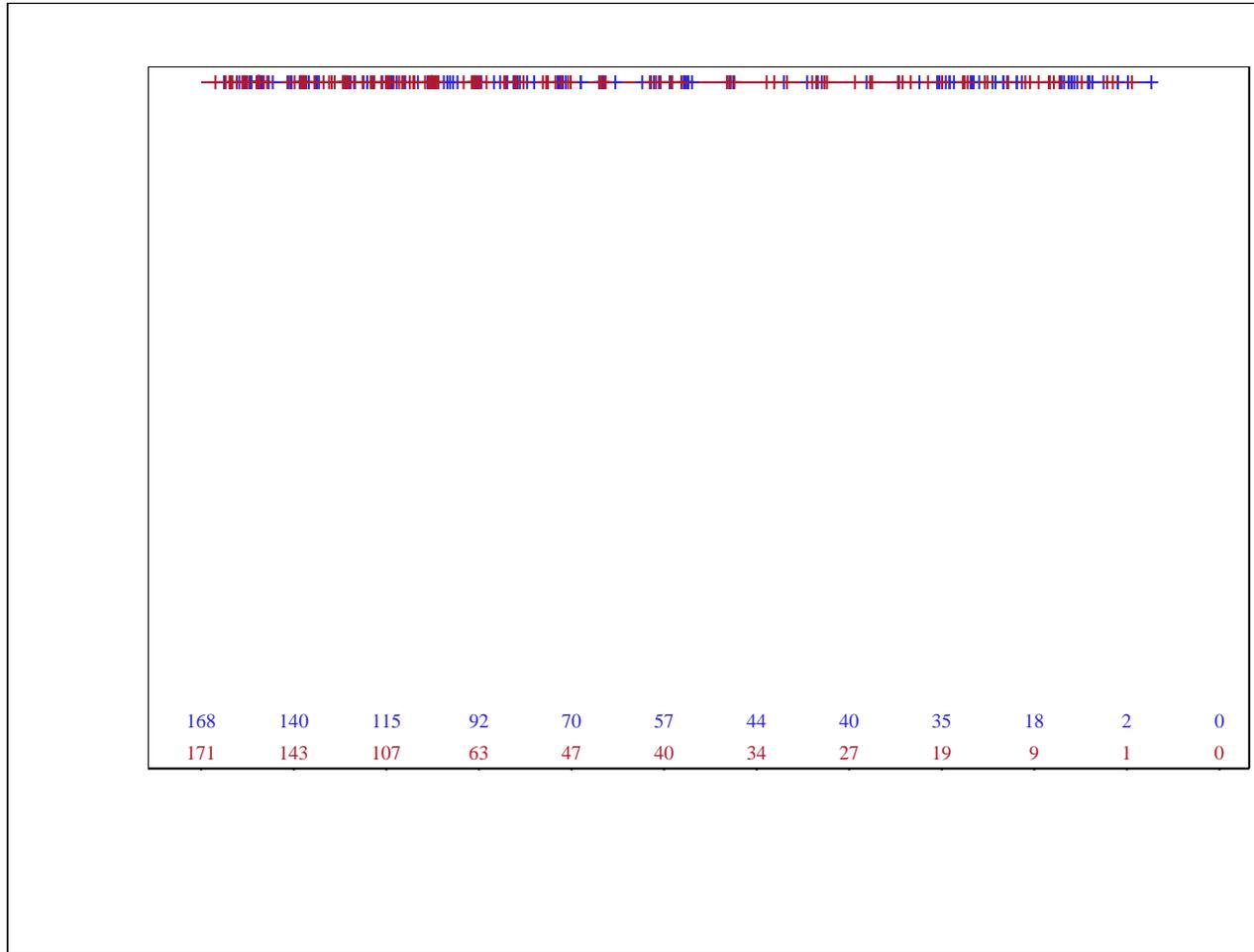
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

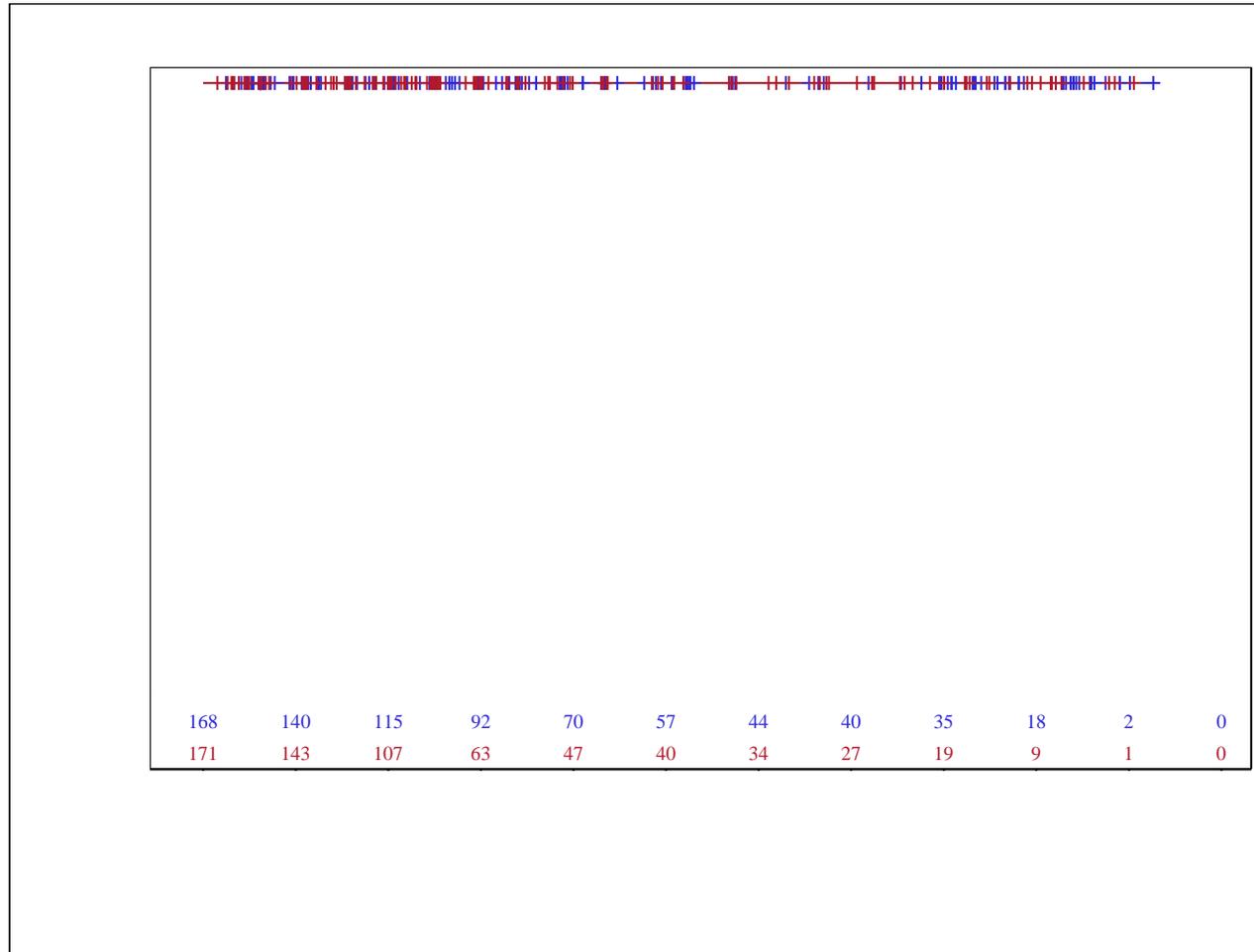
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

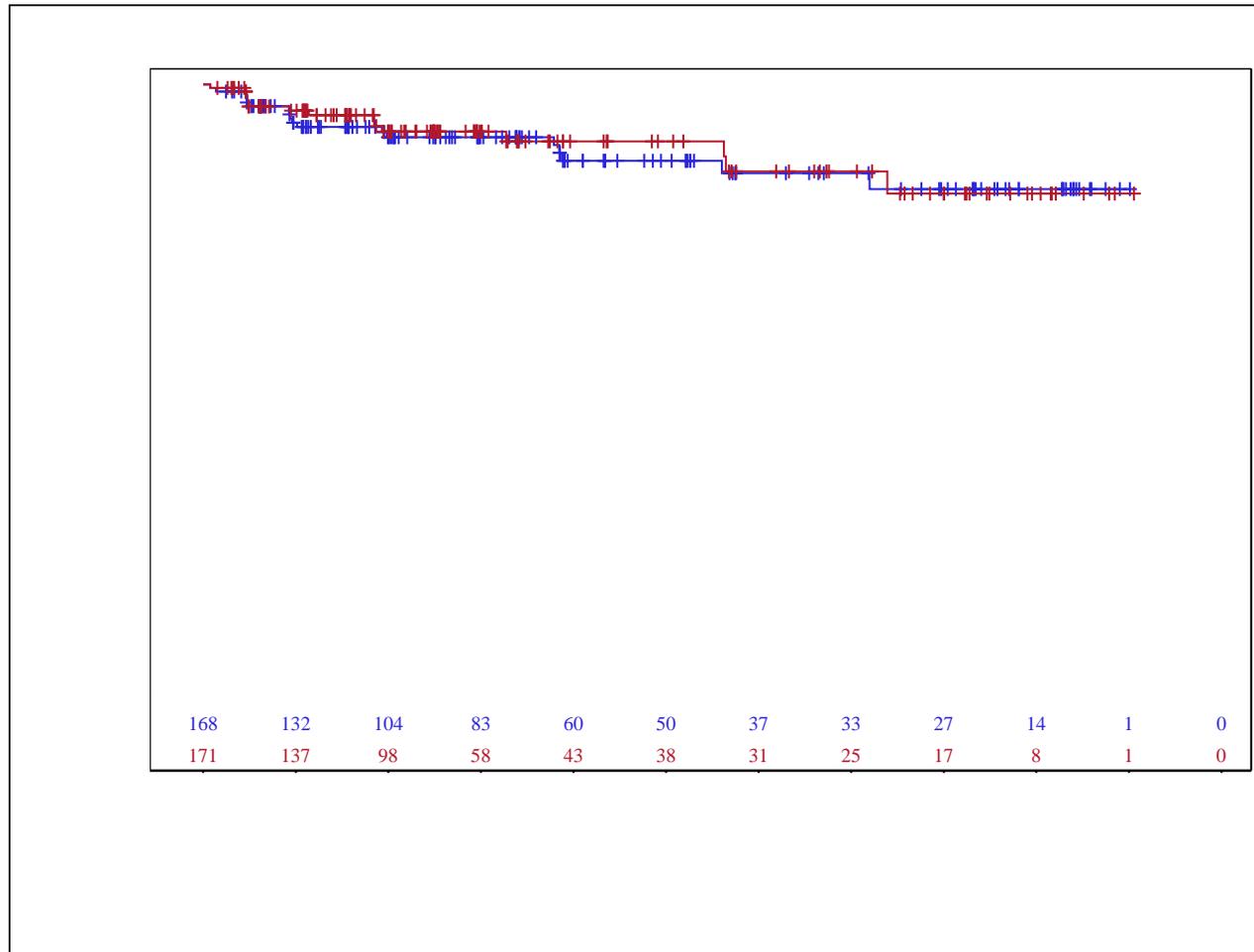
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

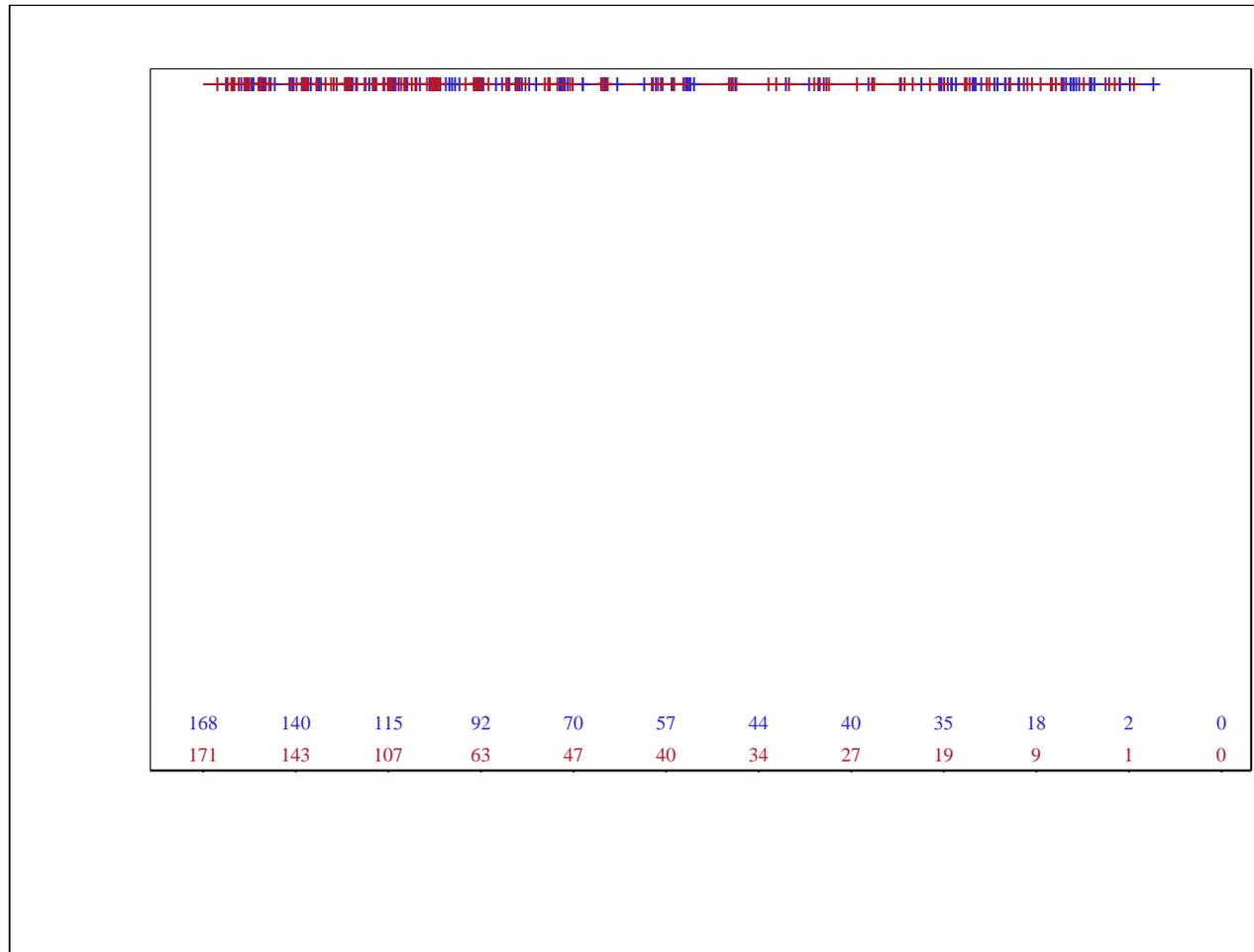
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



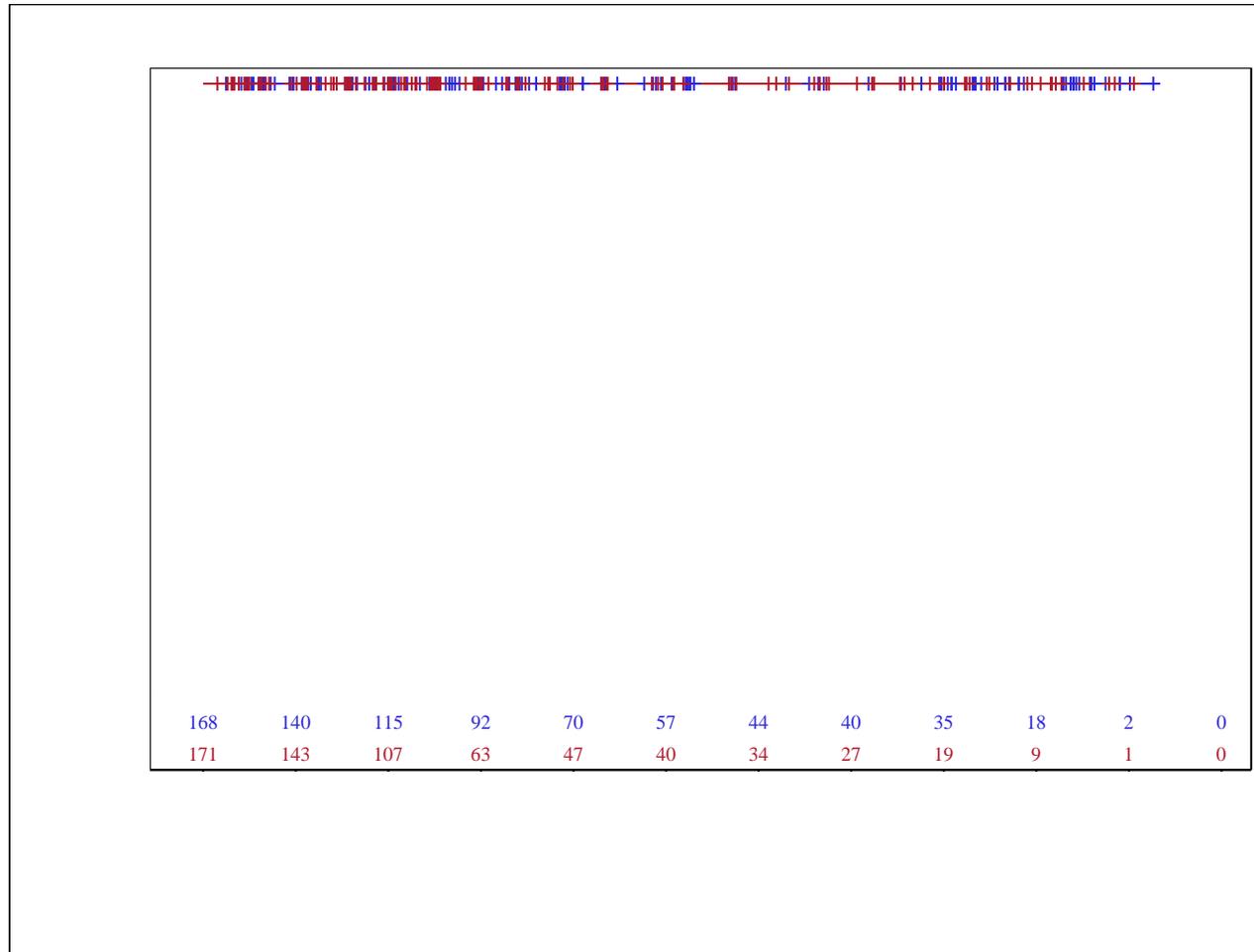
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

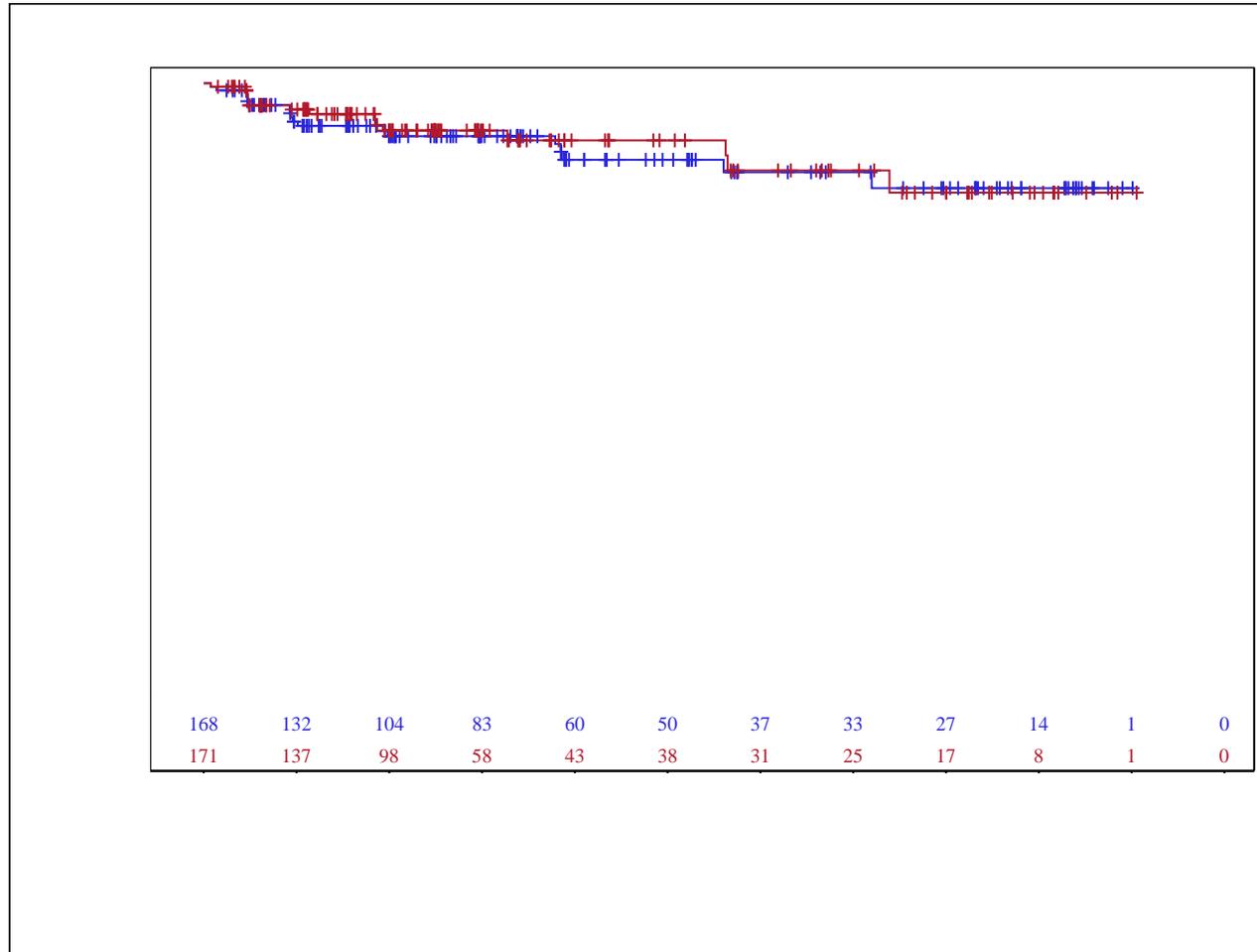
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



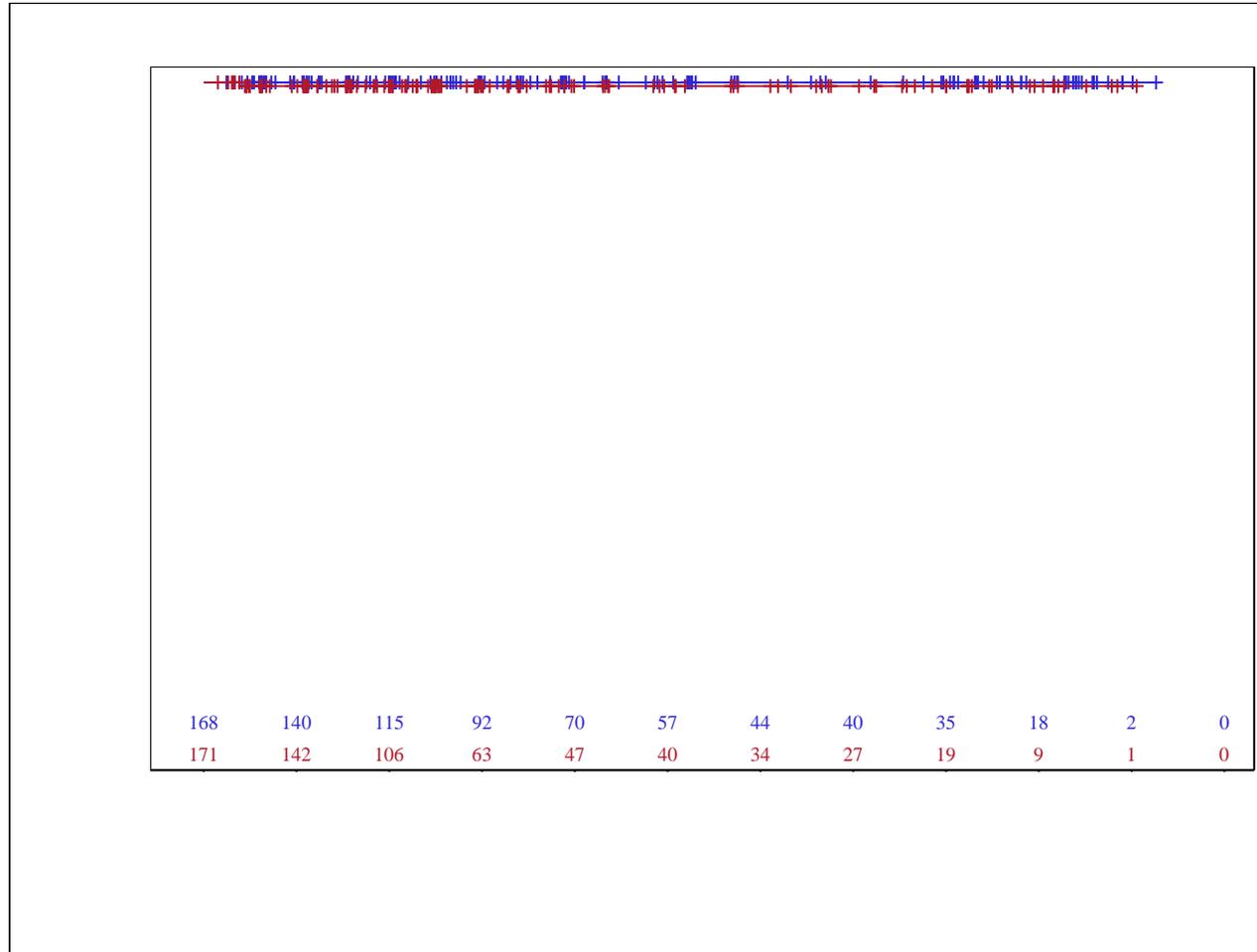
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

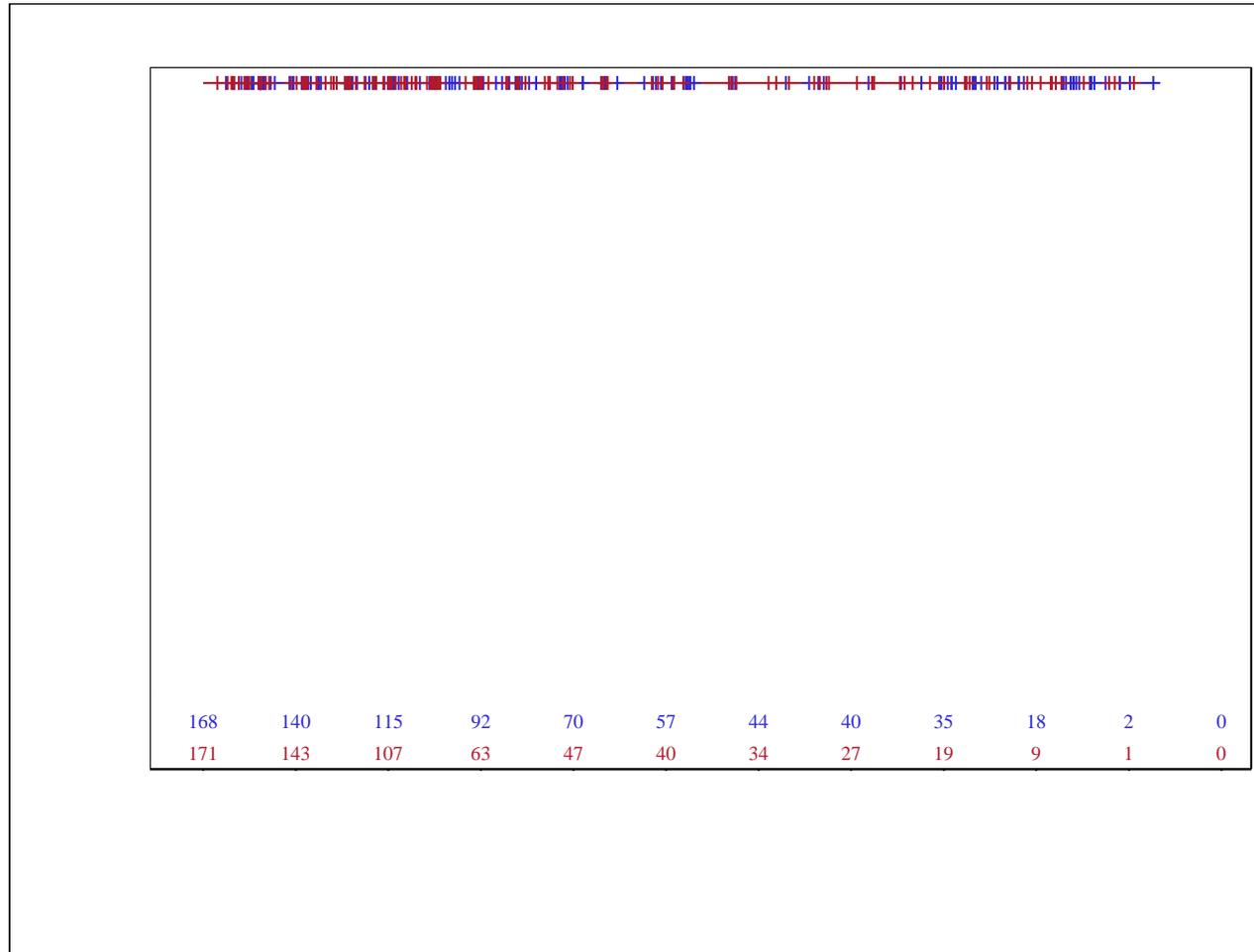
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



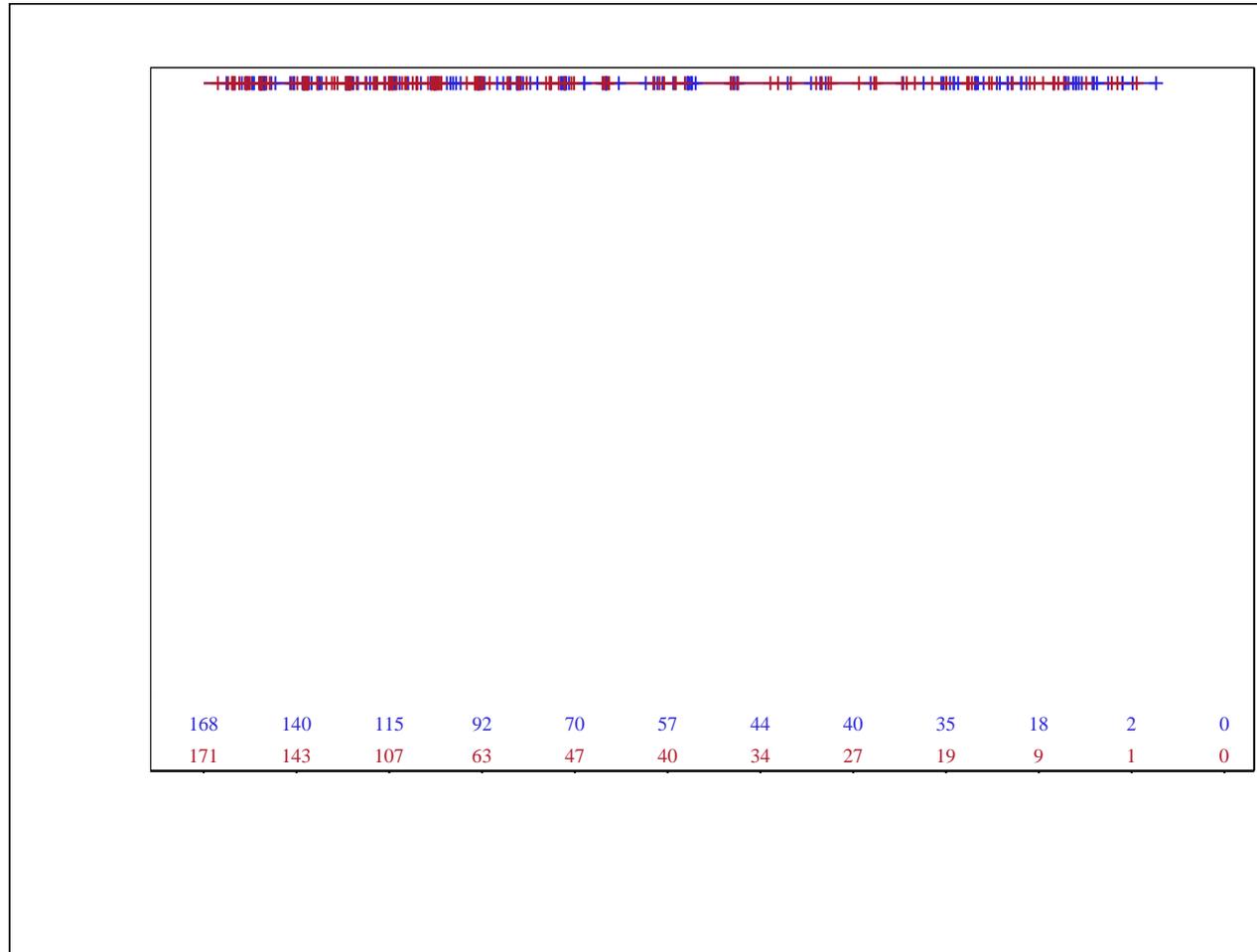
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



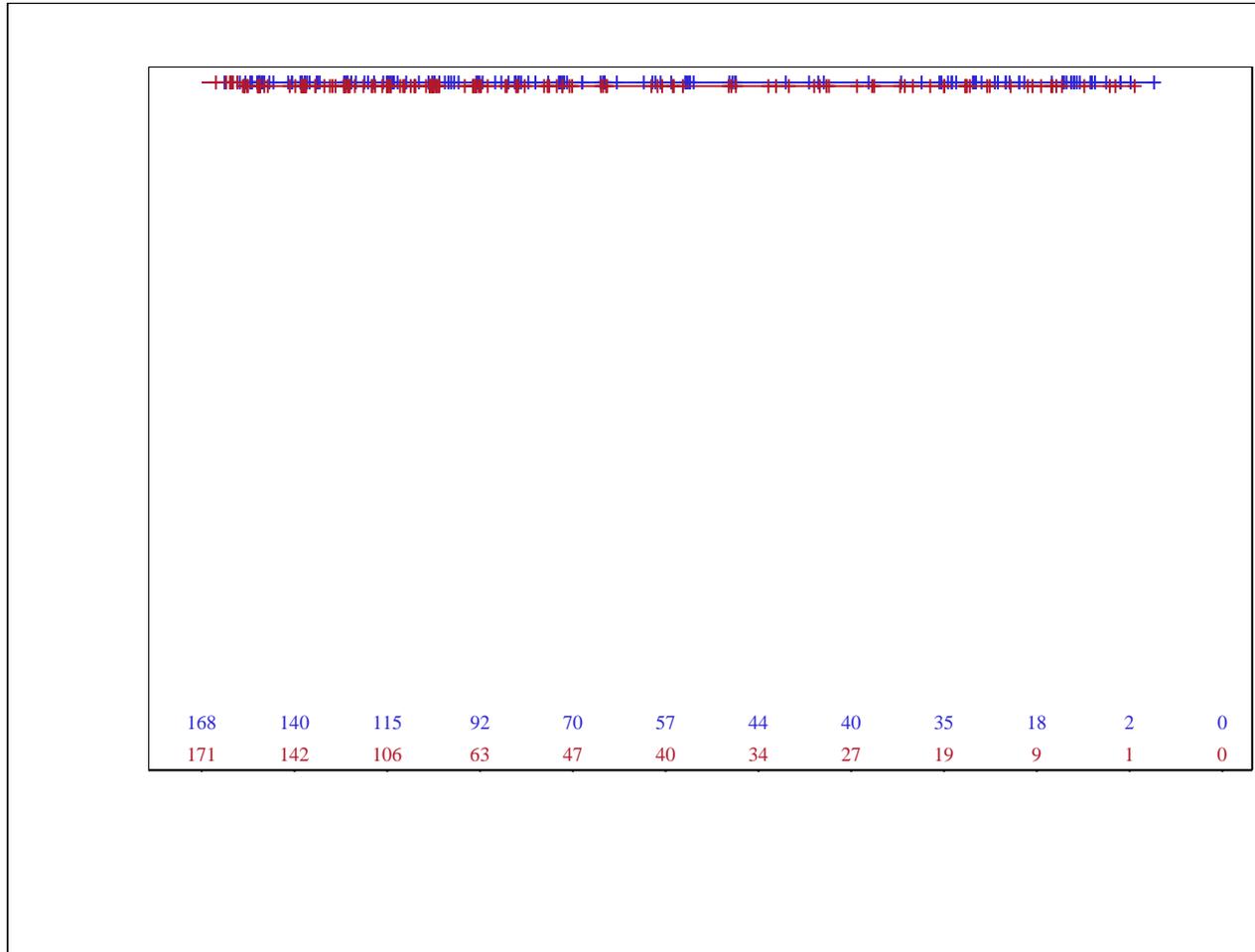
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

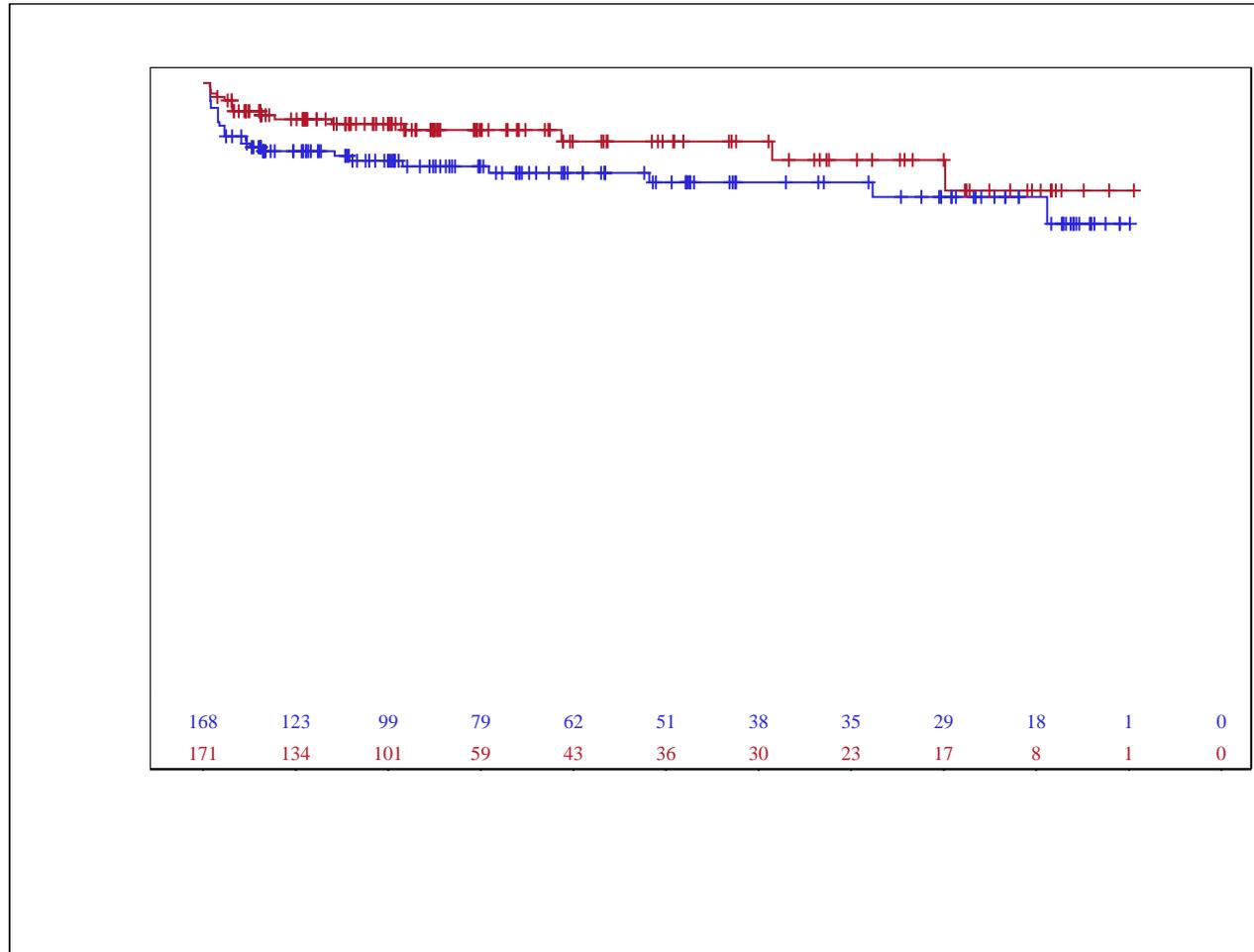
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

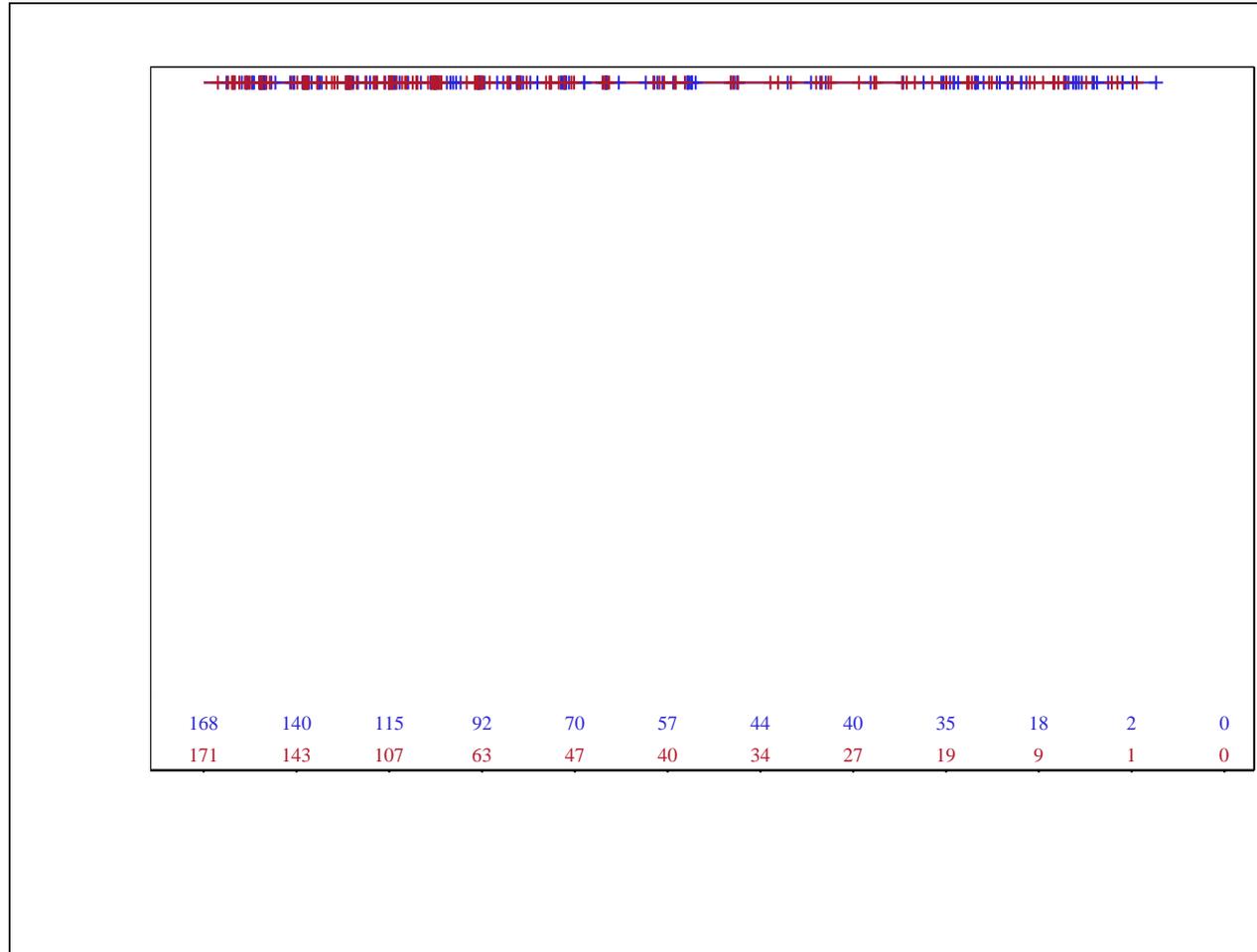
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

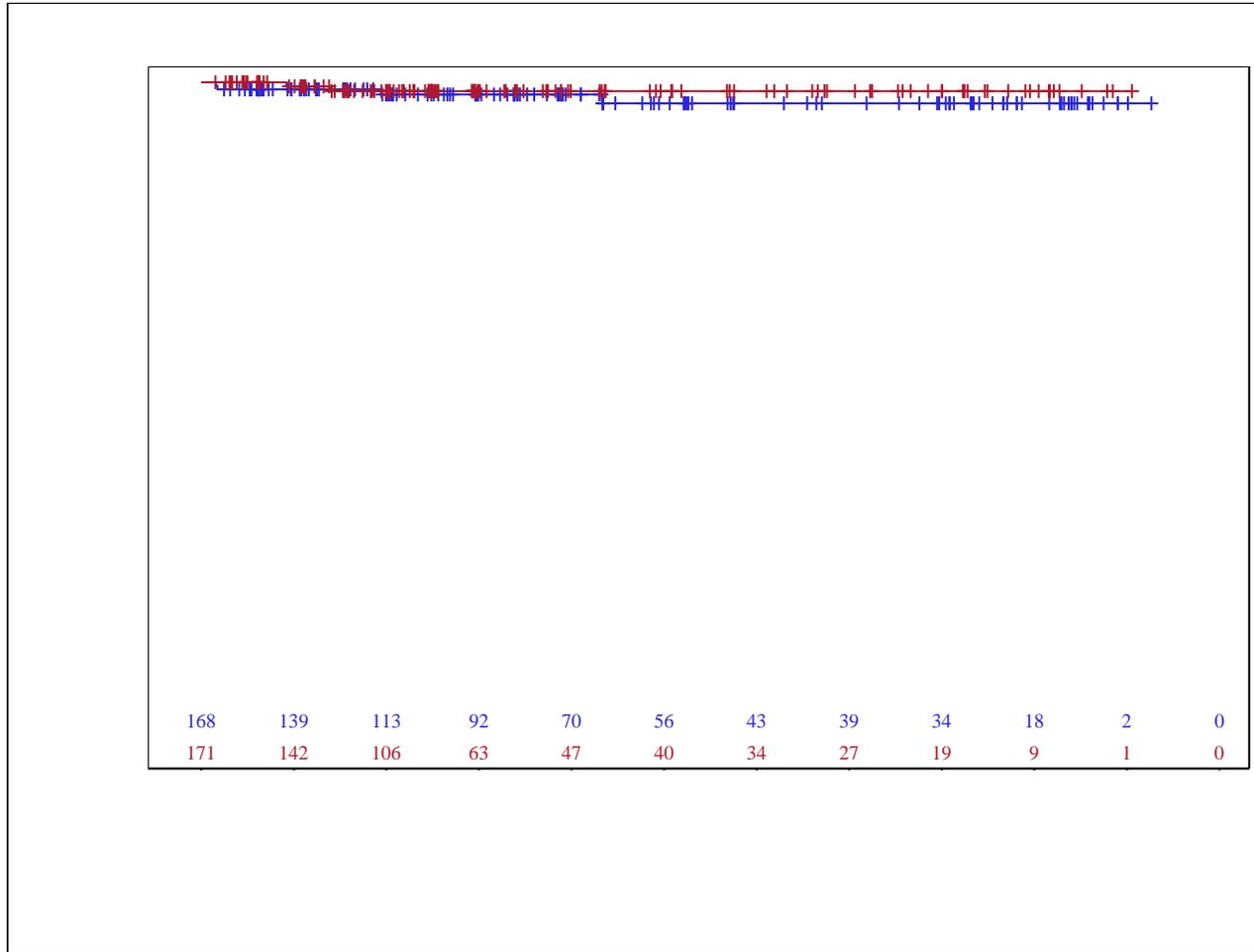
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

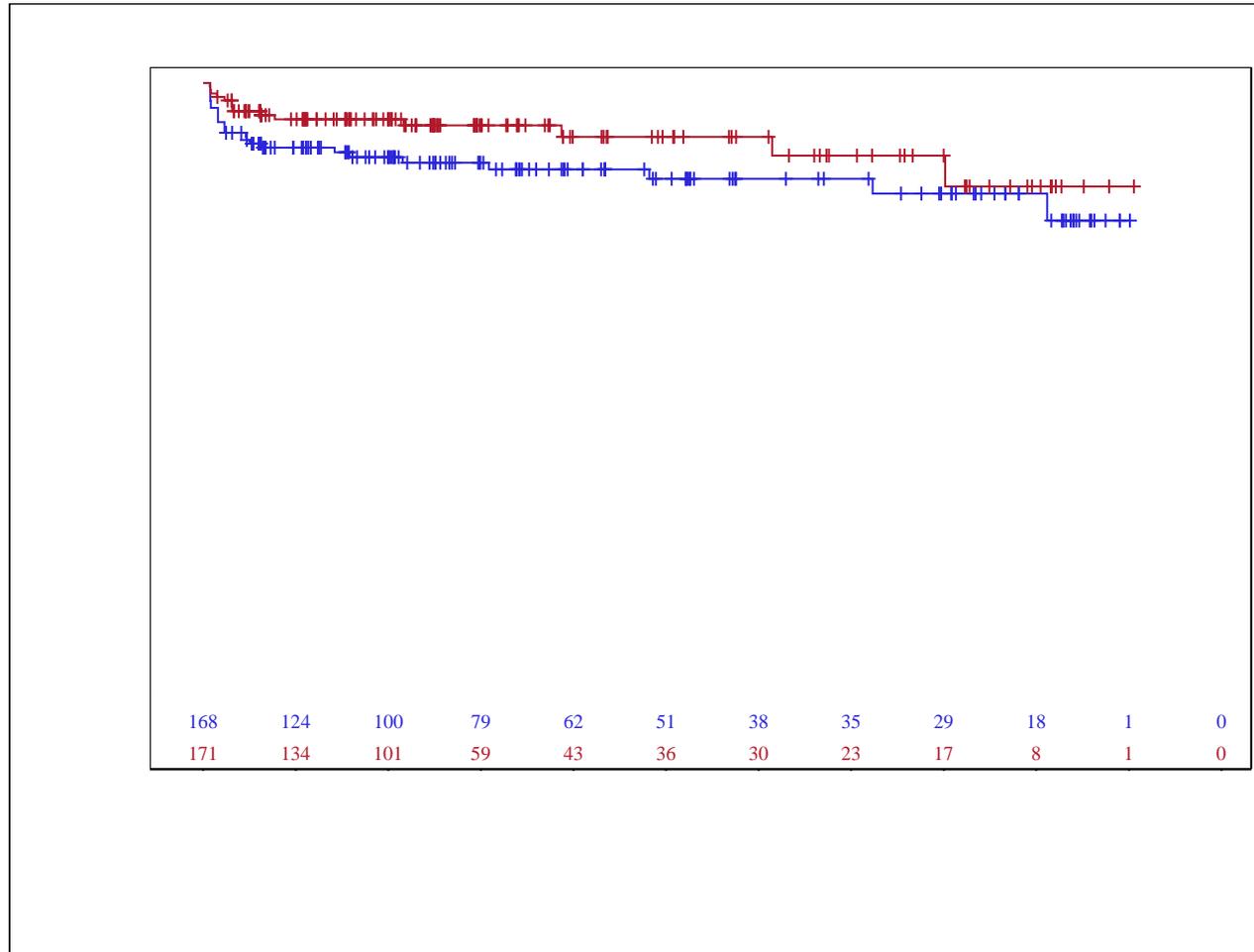
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

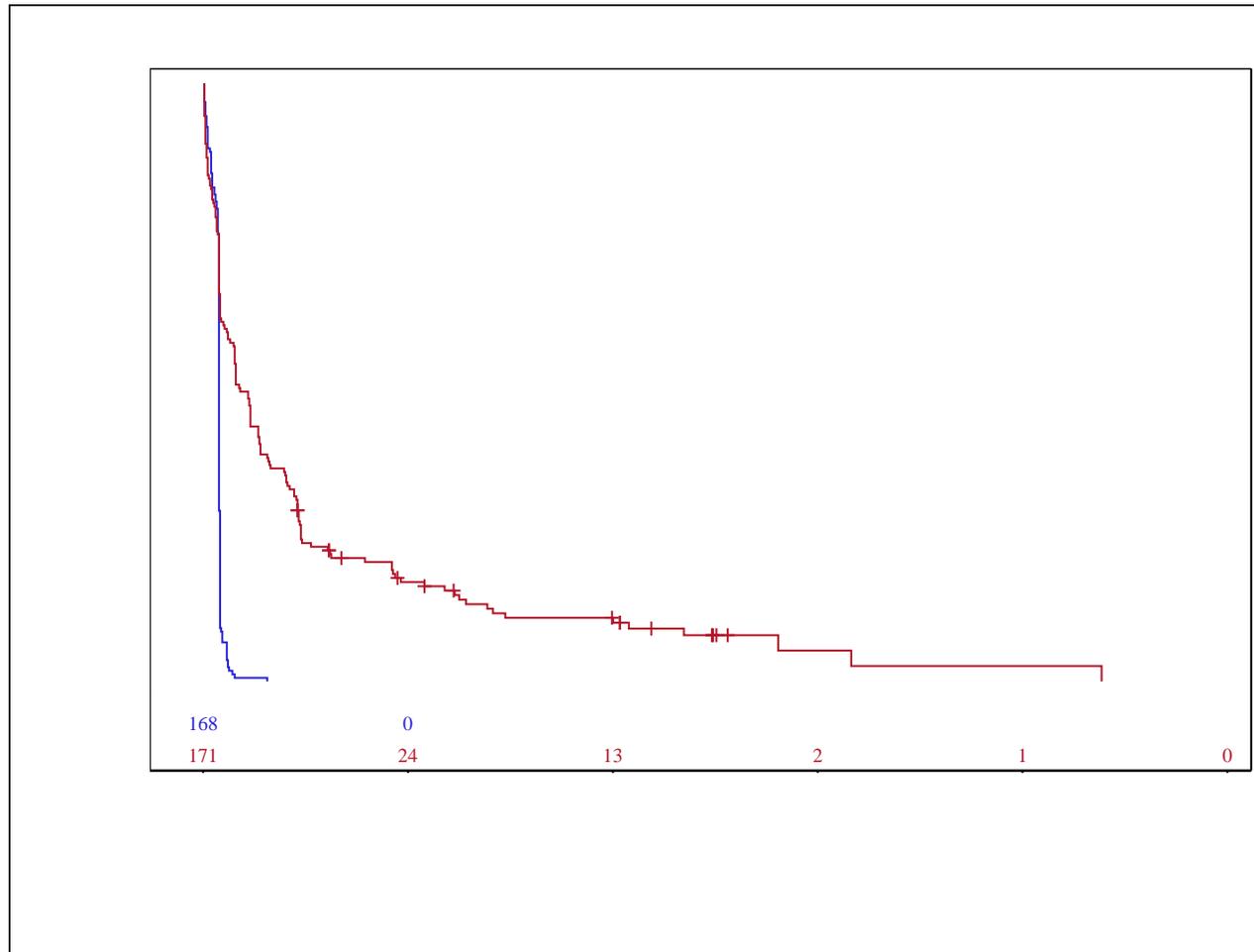
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



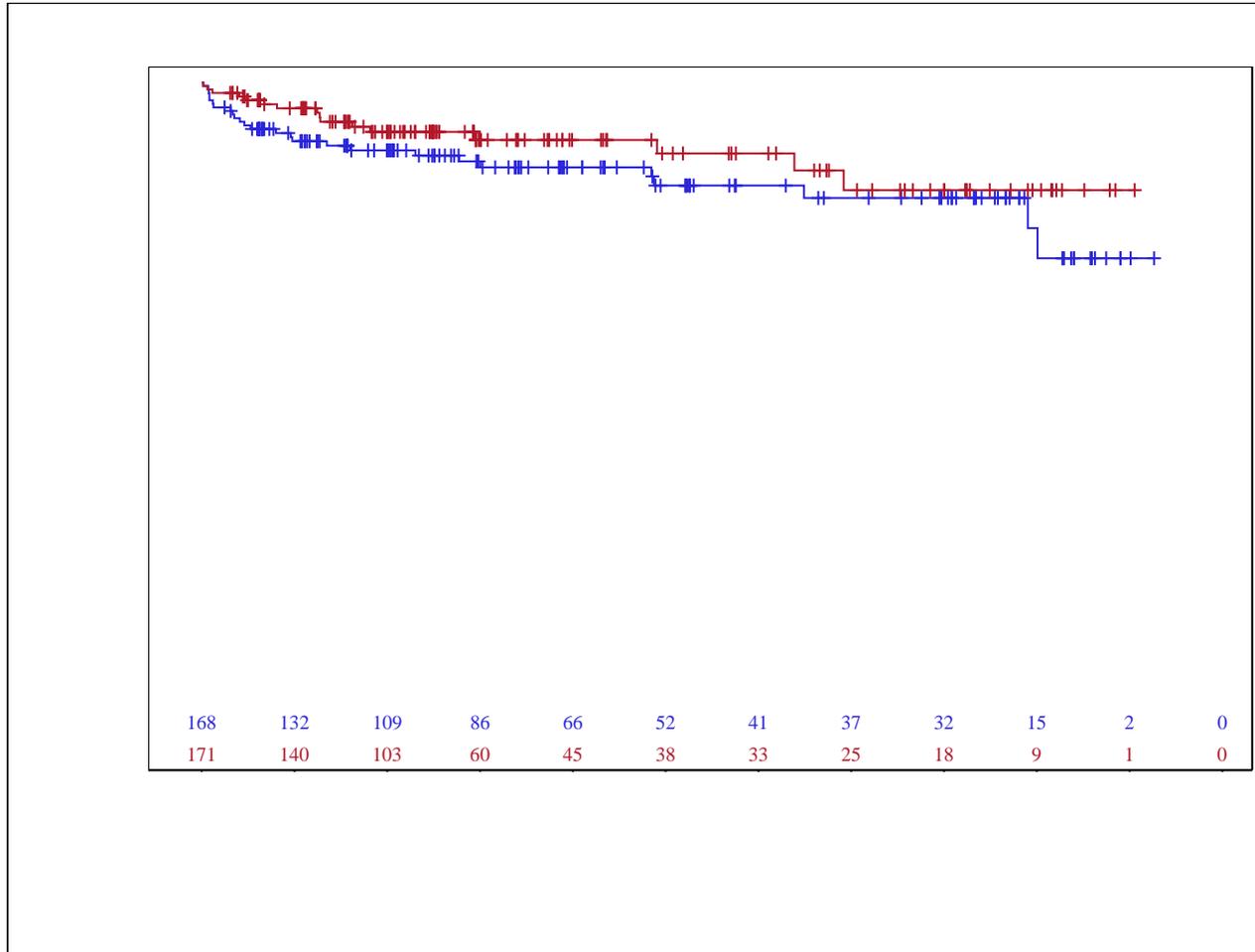
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

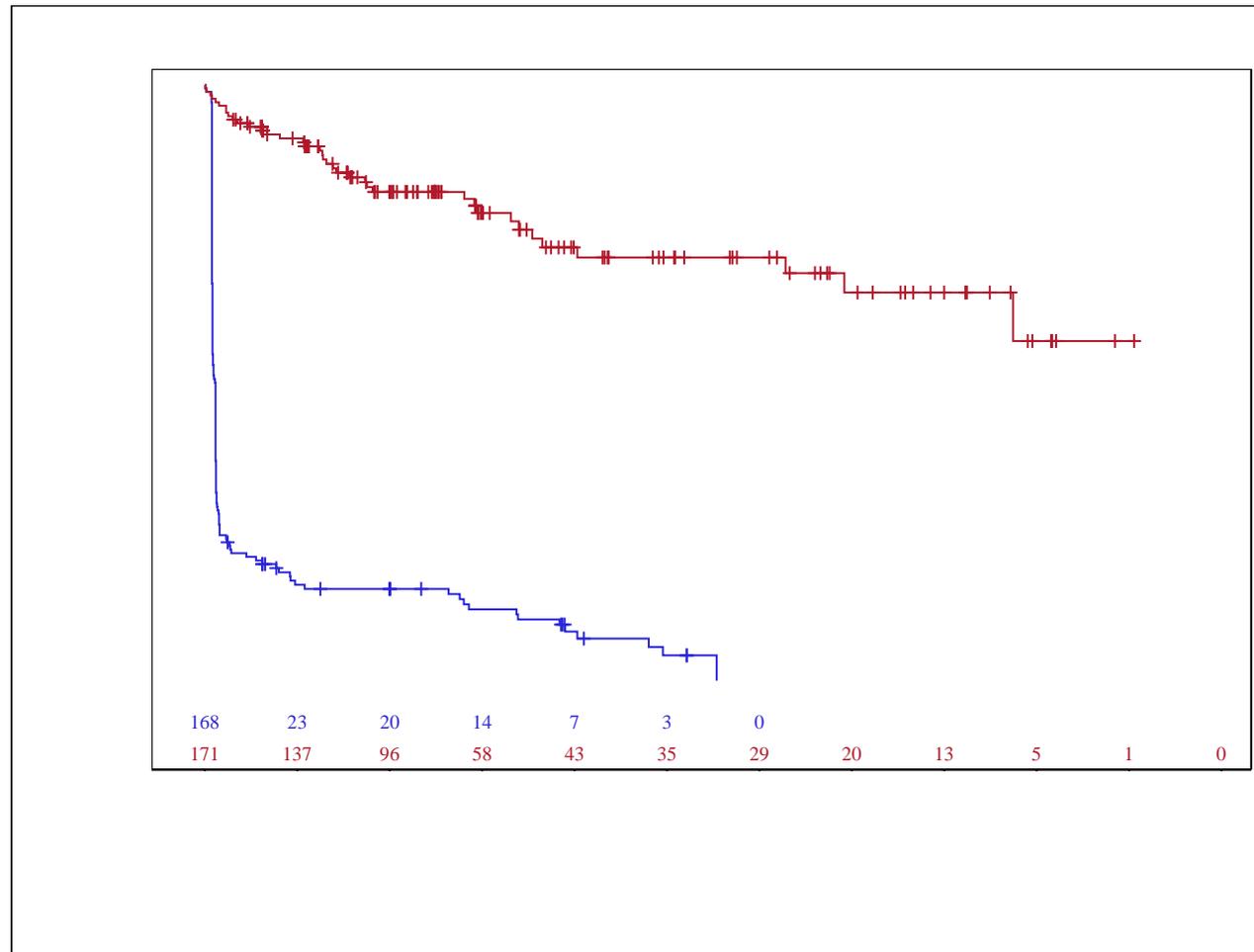
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

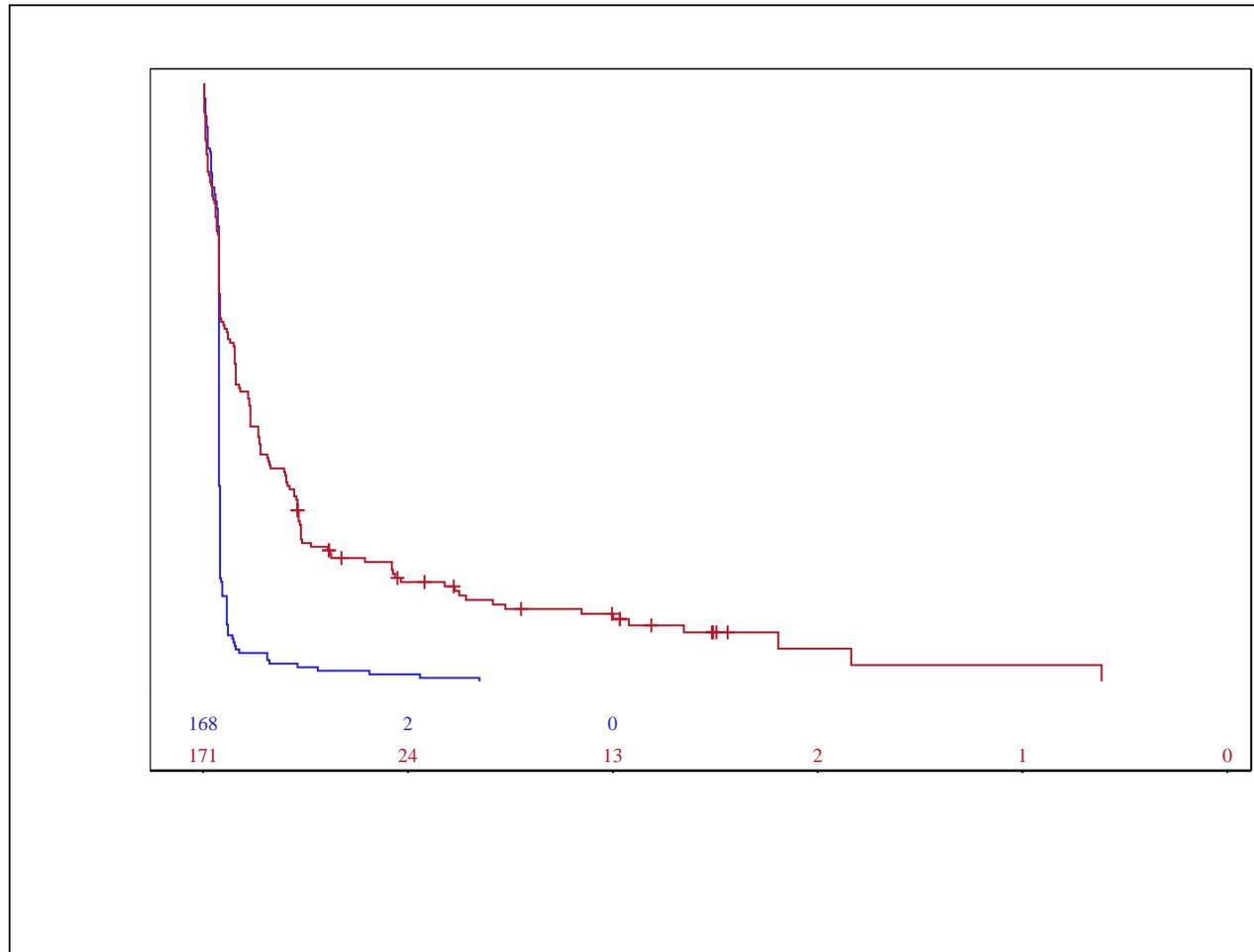
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



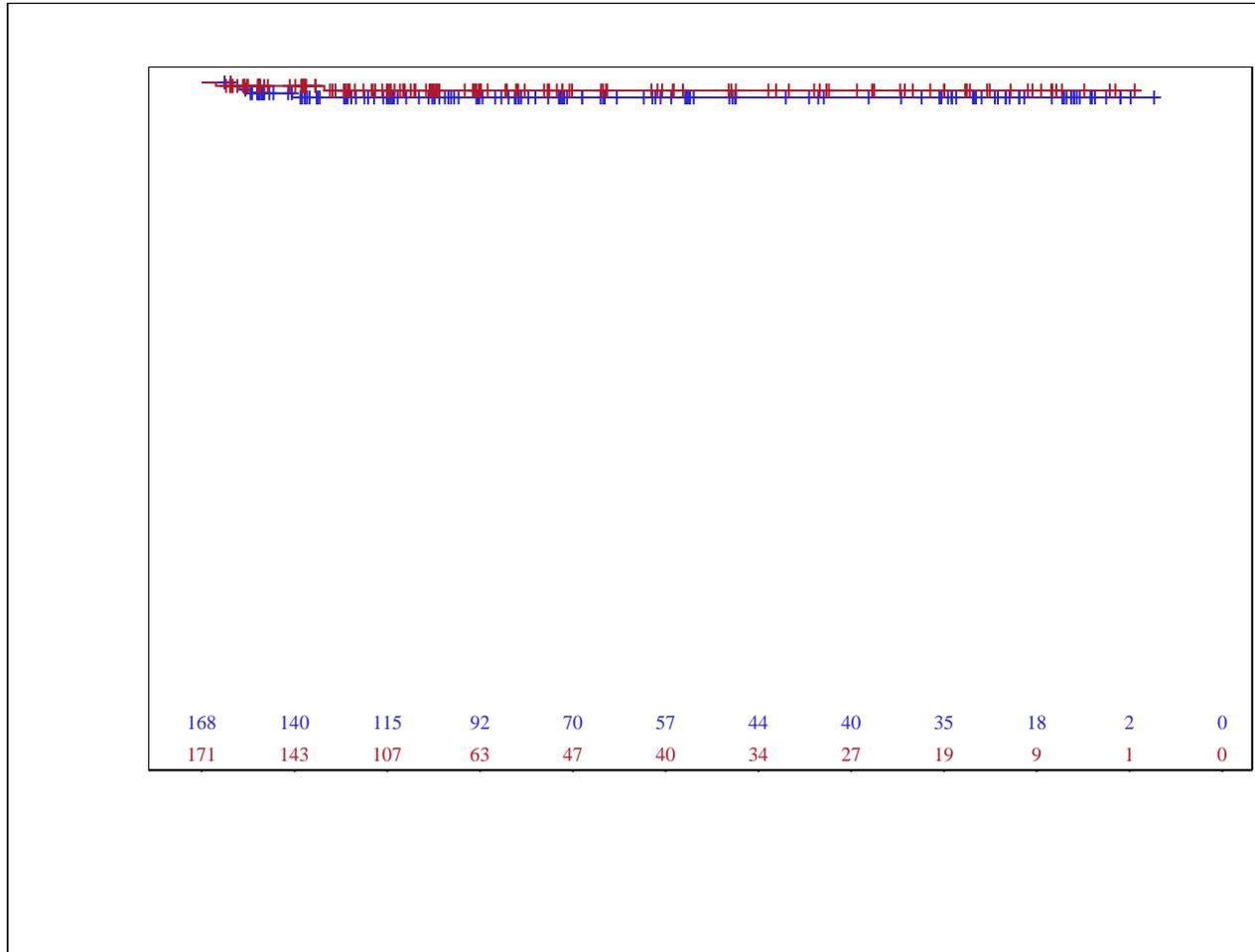
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

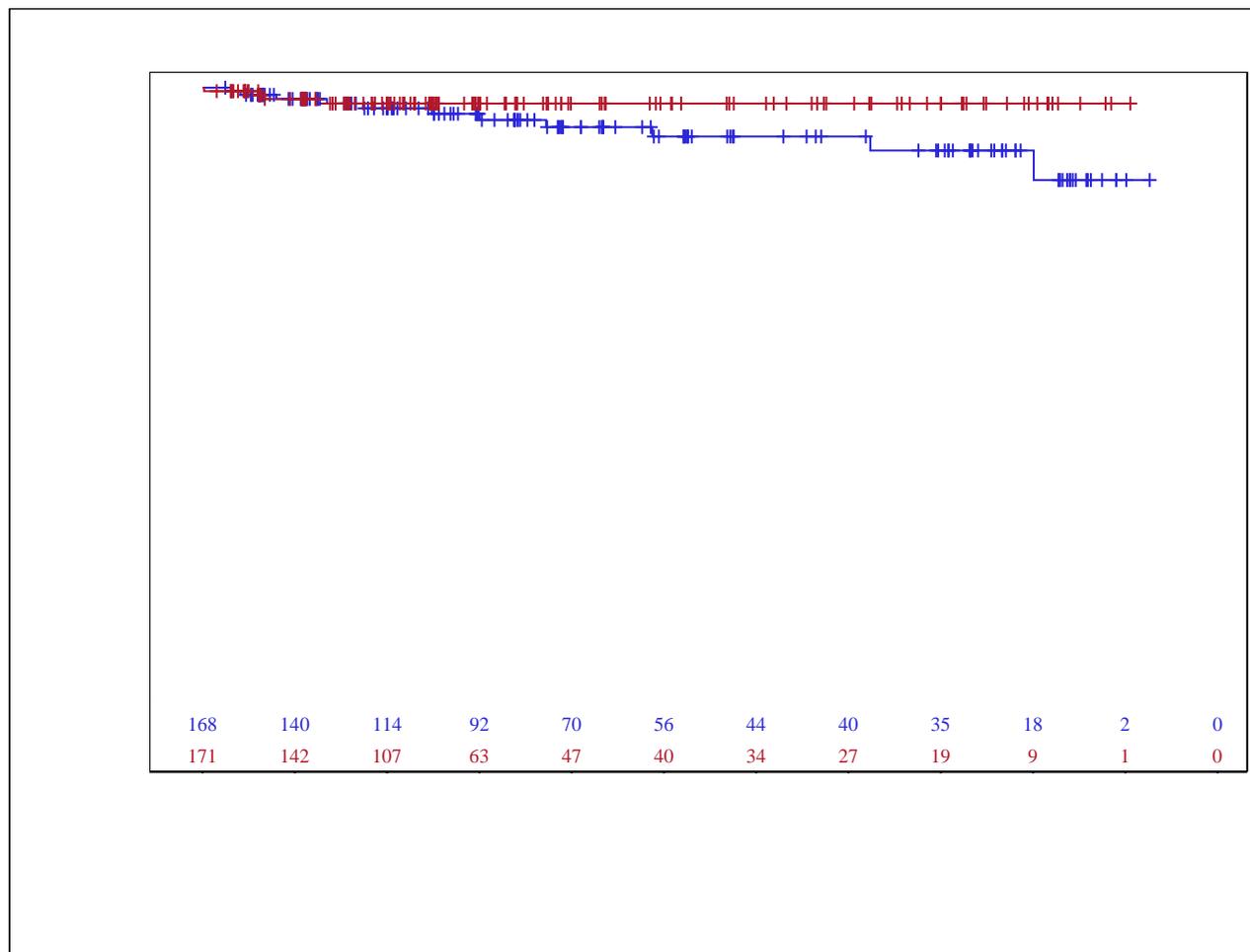
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

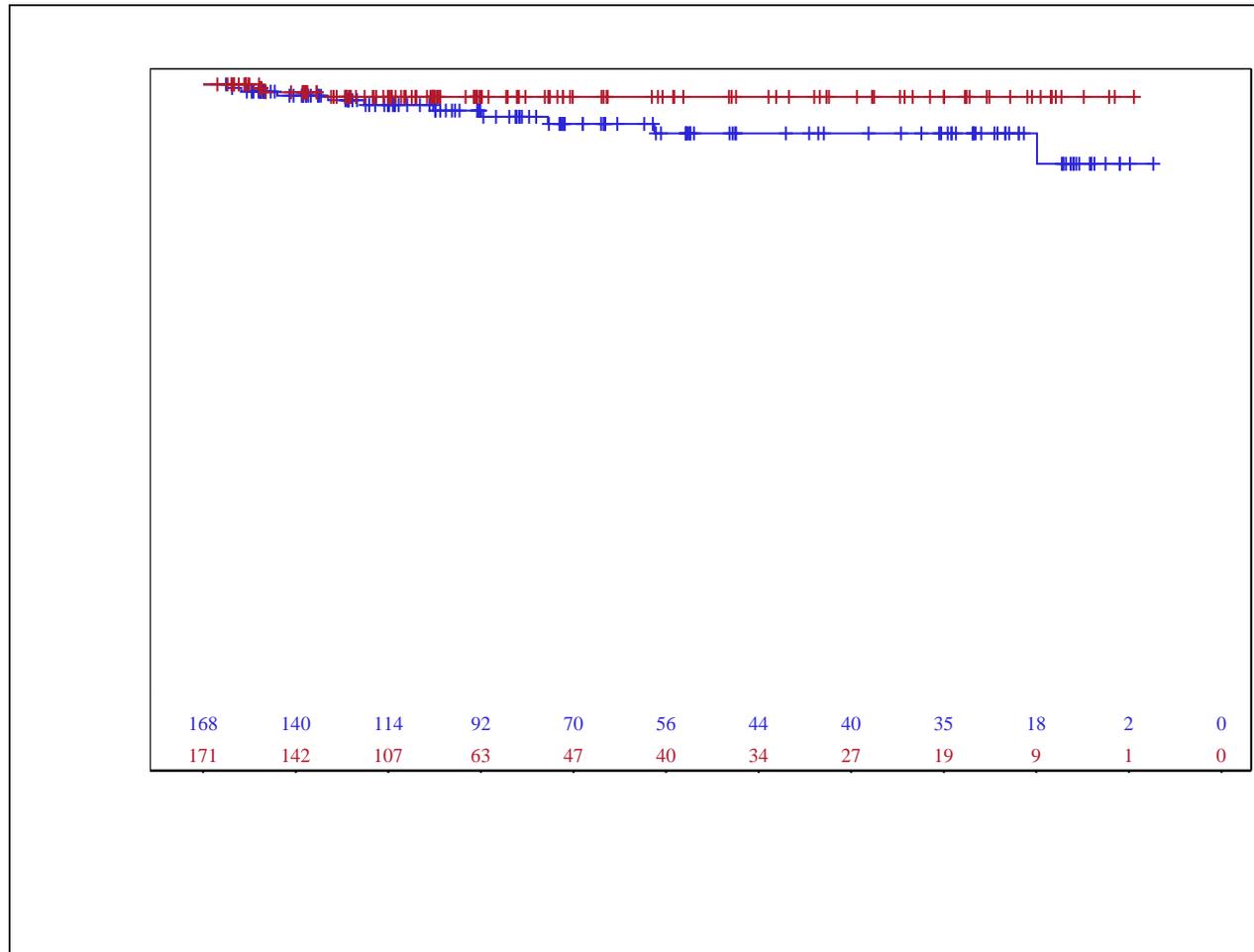
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set

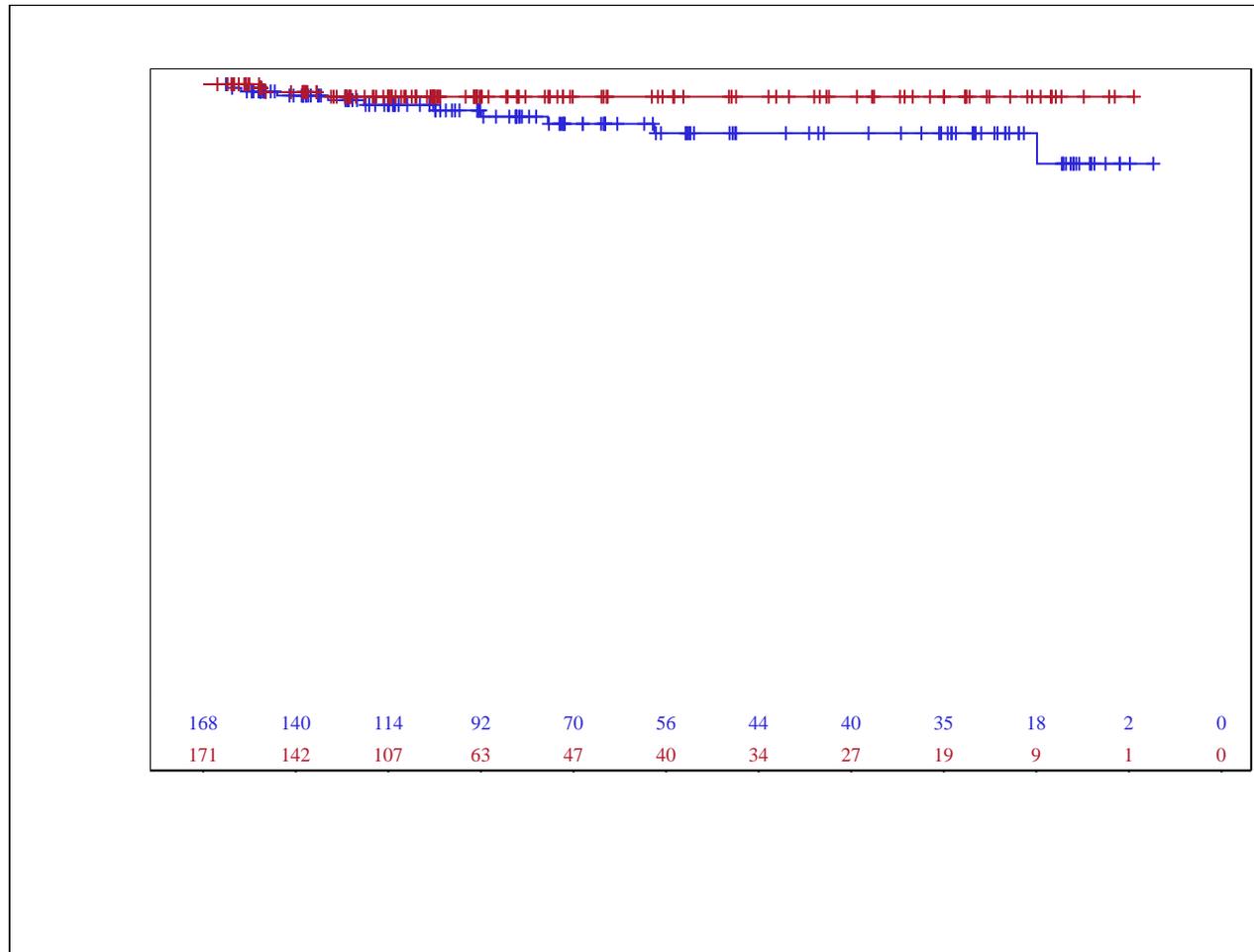


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481027 - (Date of Data Cutoff: 31-Aug-2020)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events
Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

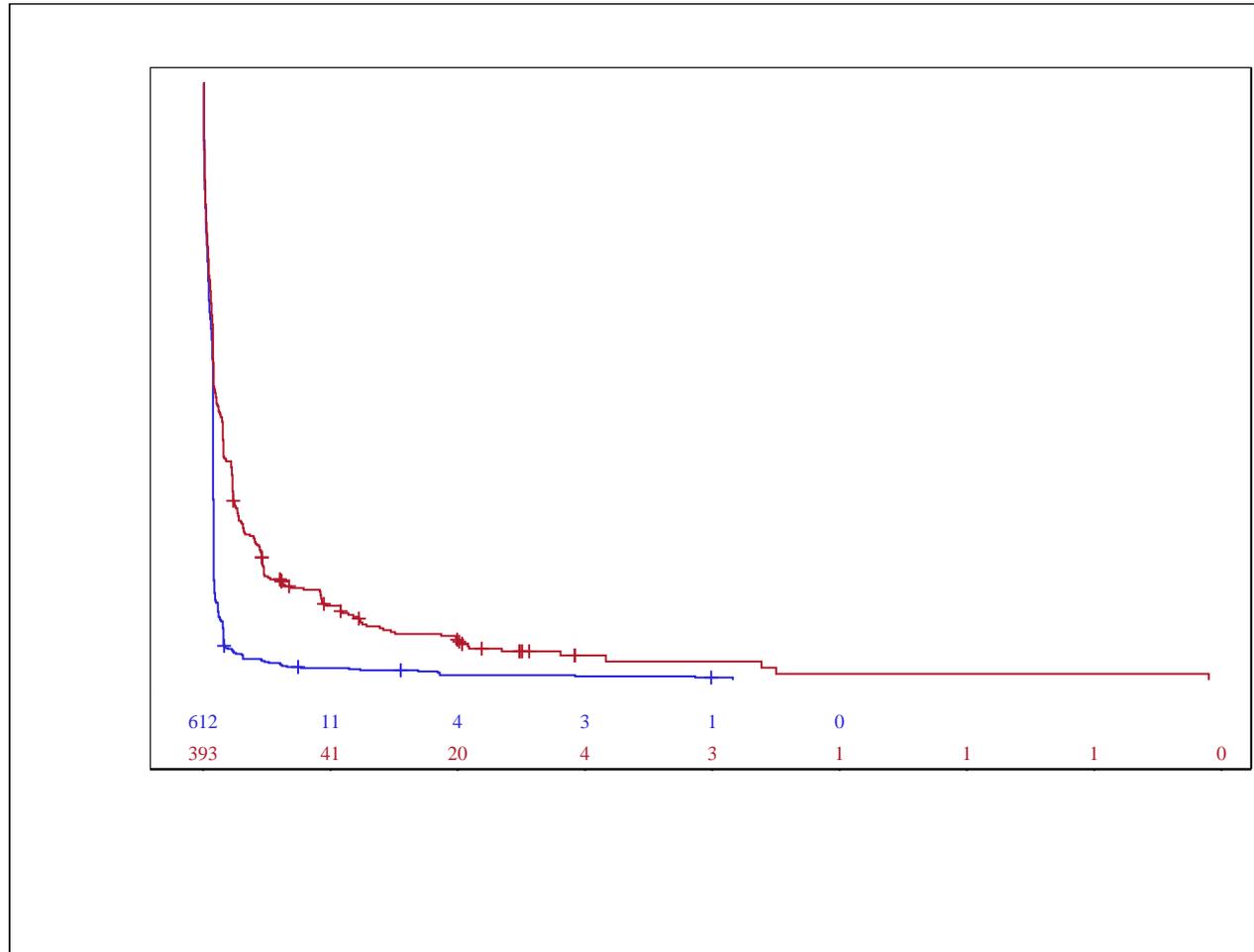
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

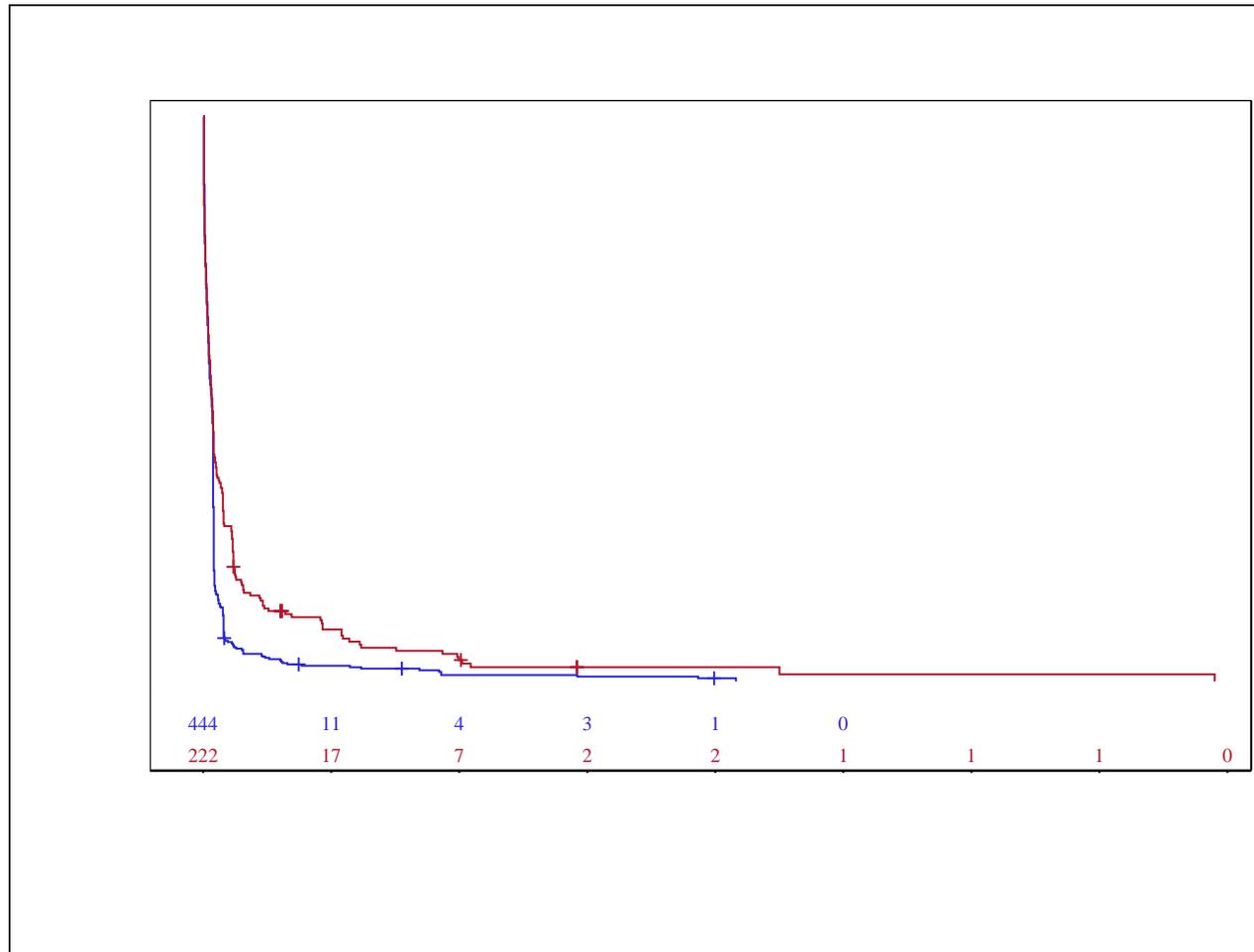
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



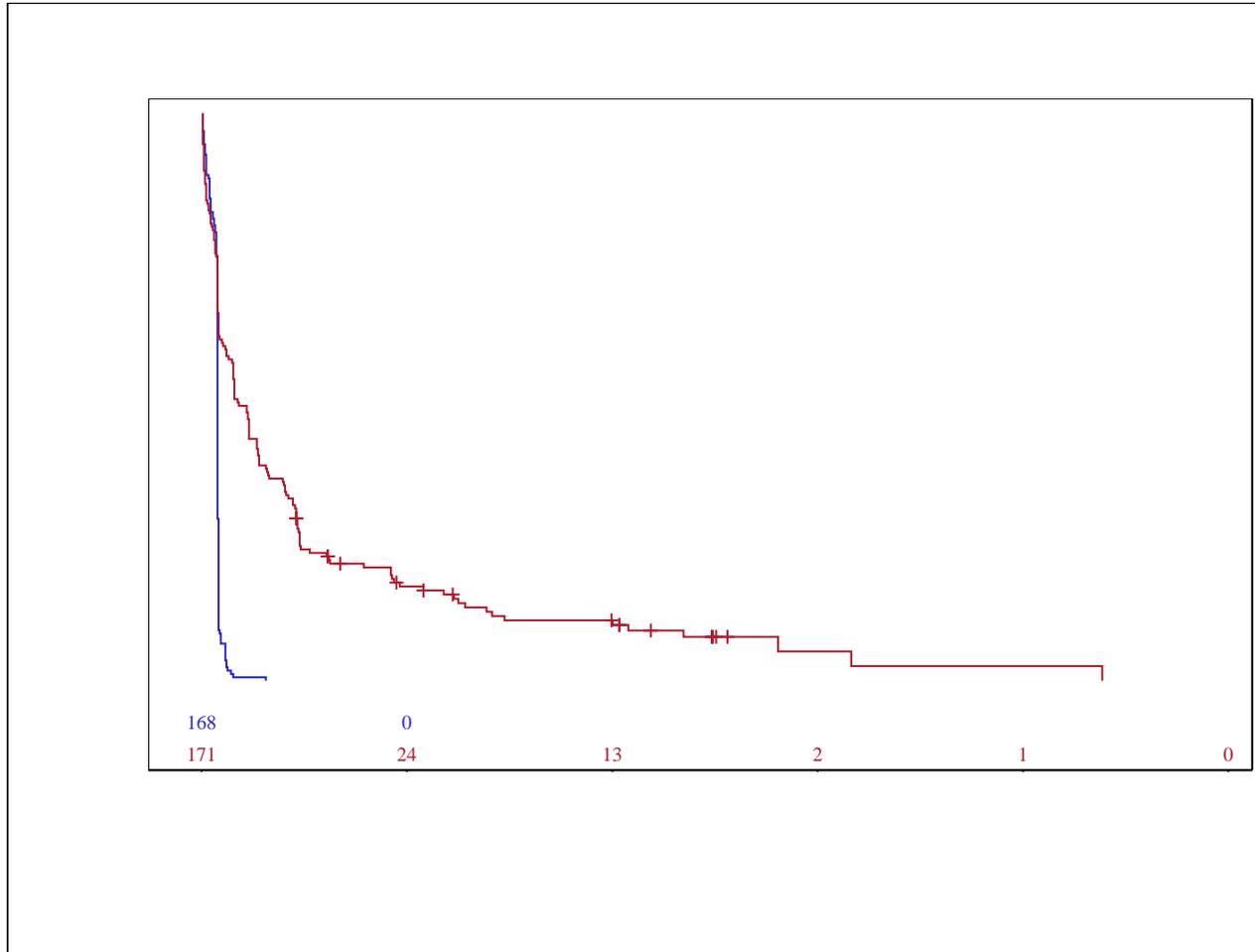
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



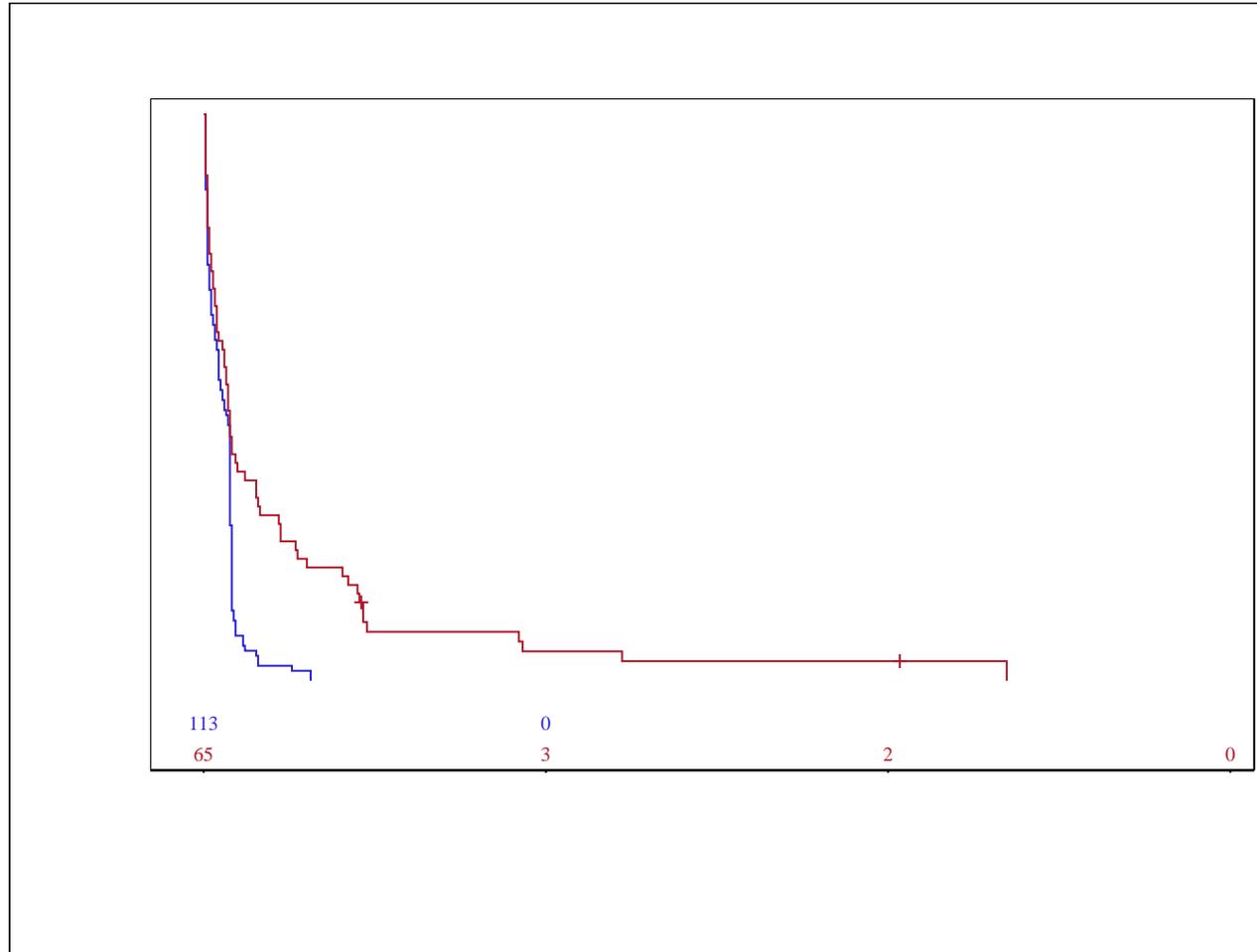
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

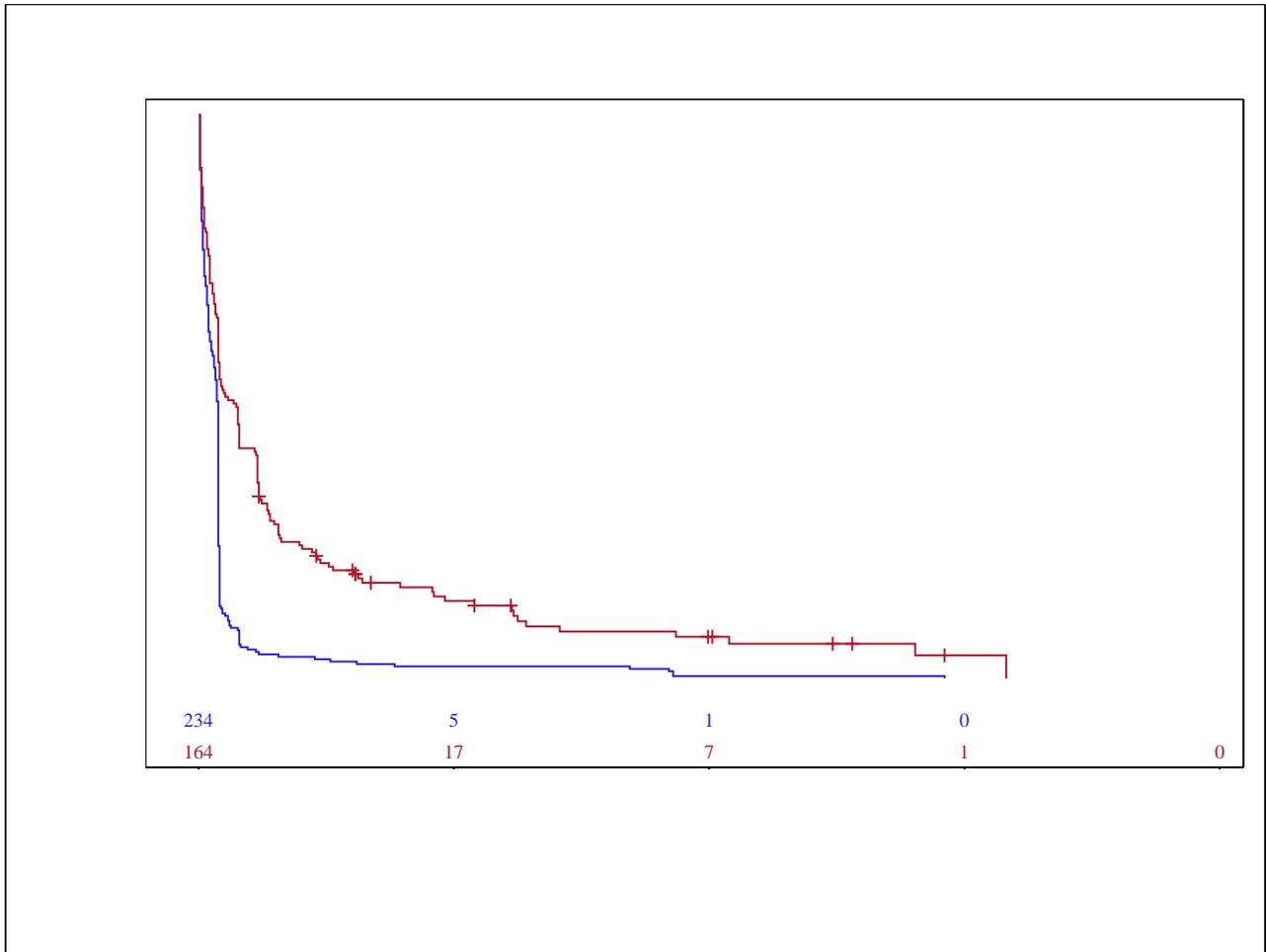
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

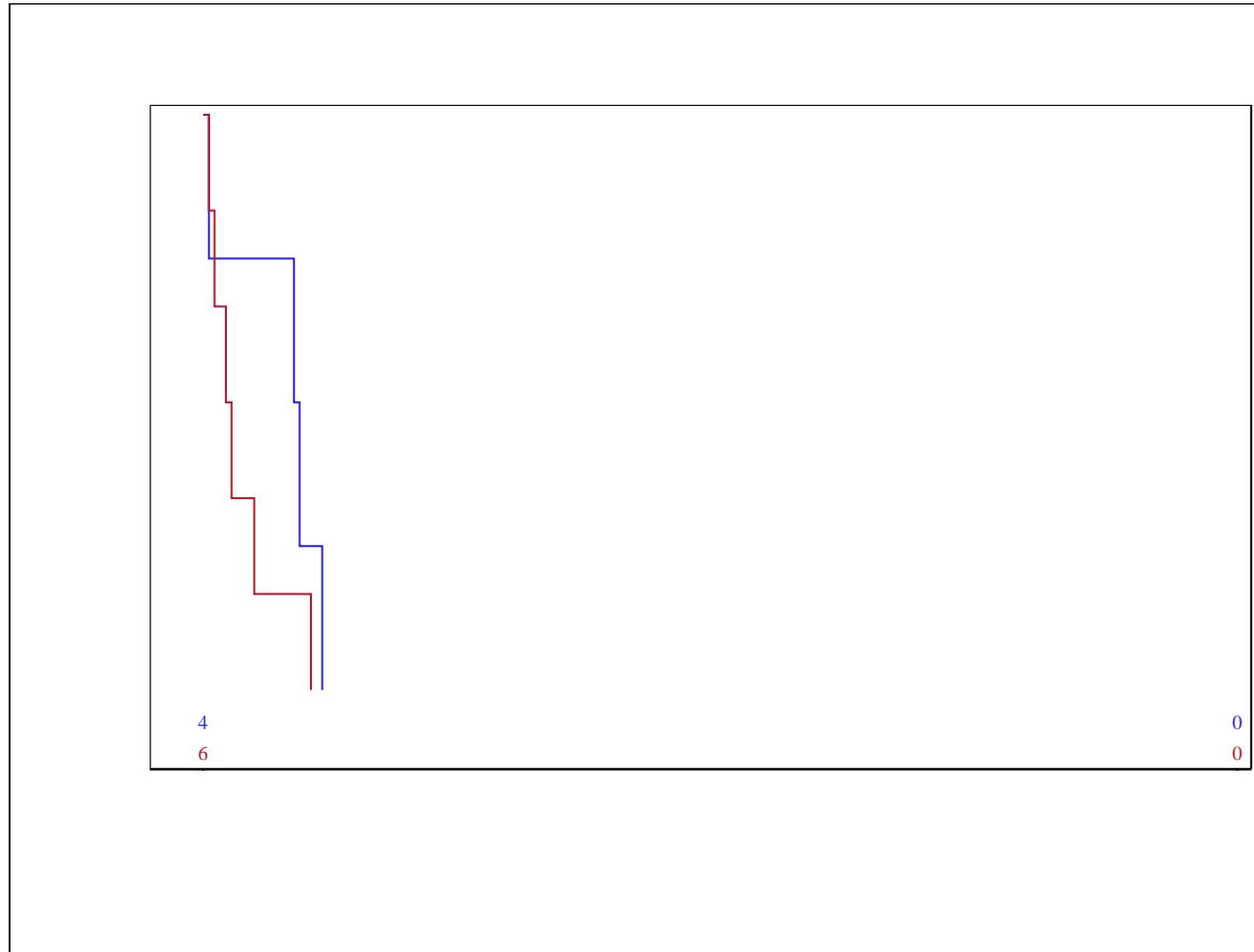
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event

Safety Analysis Set



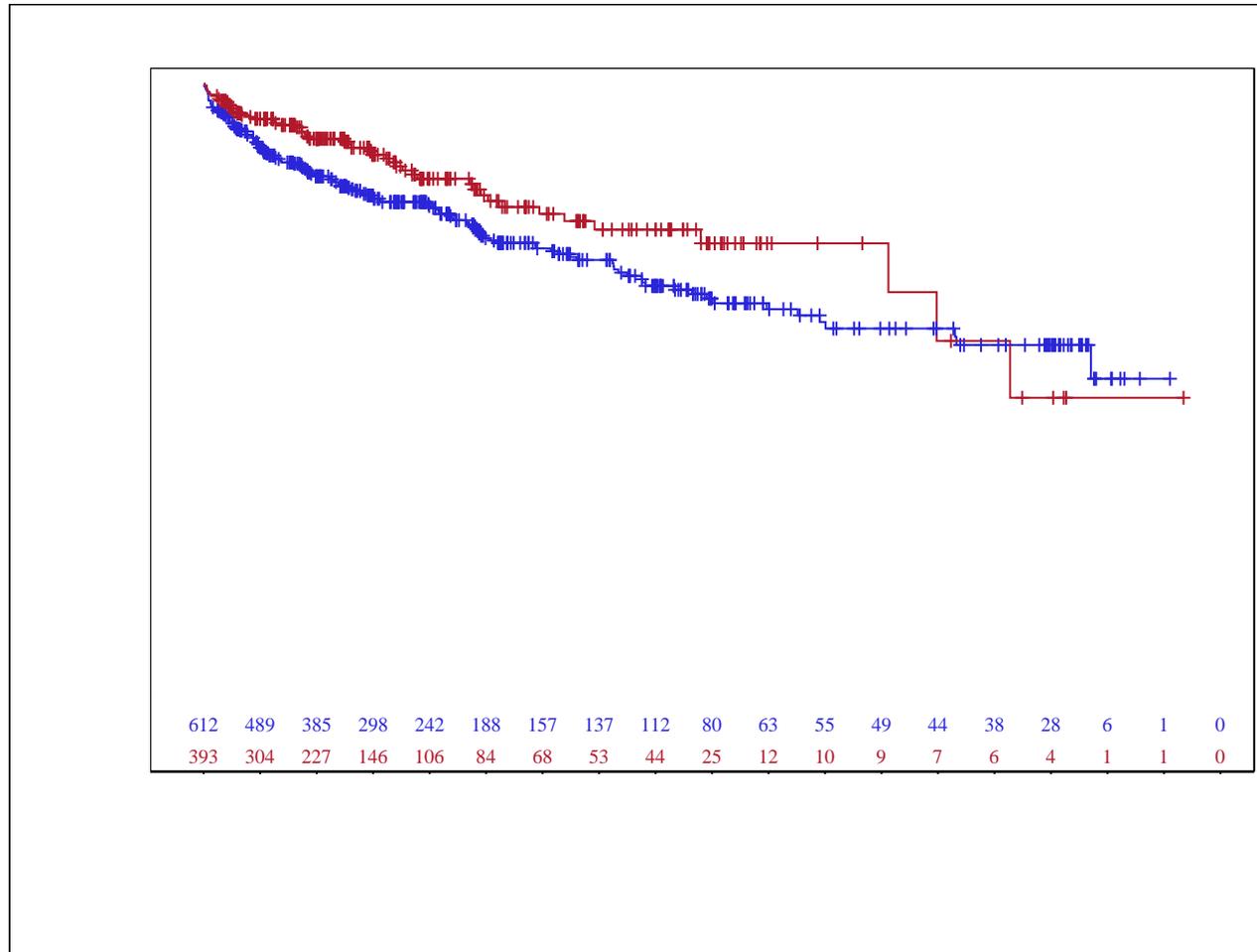
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



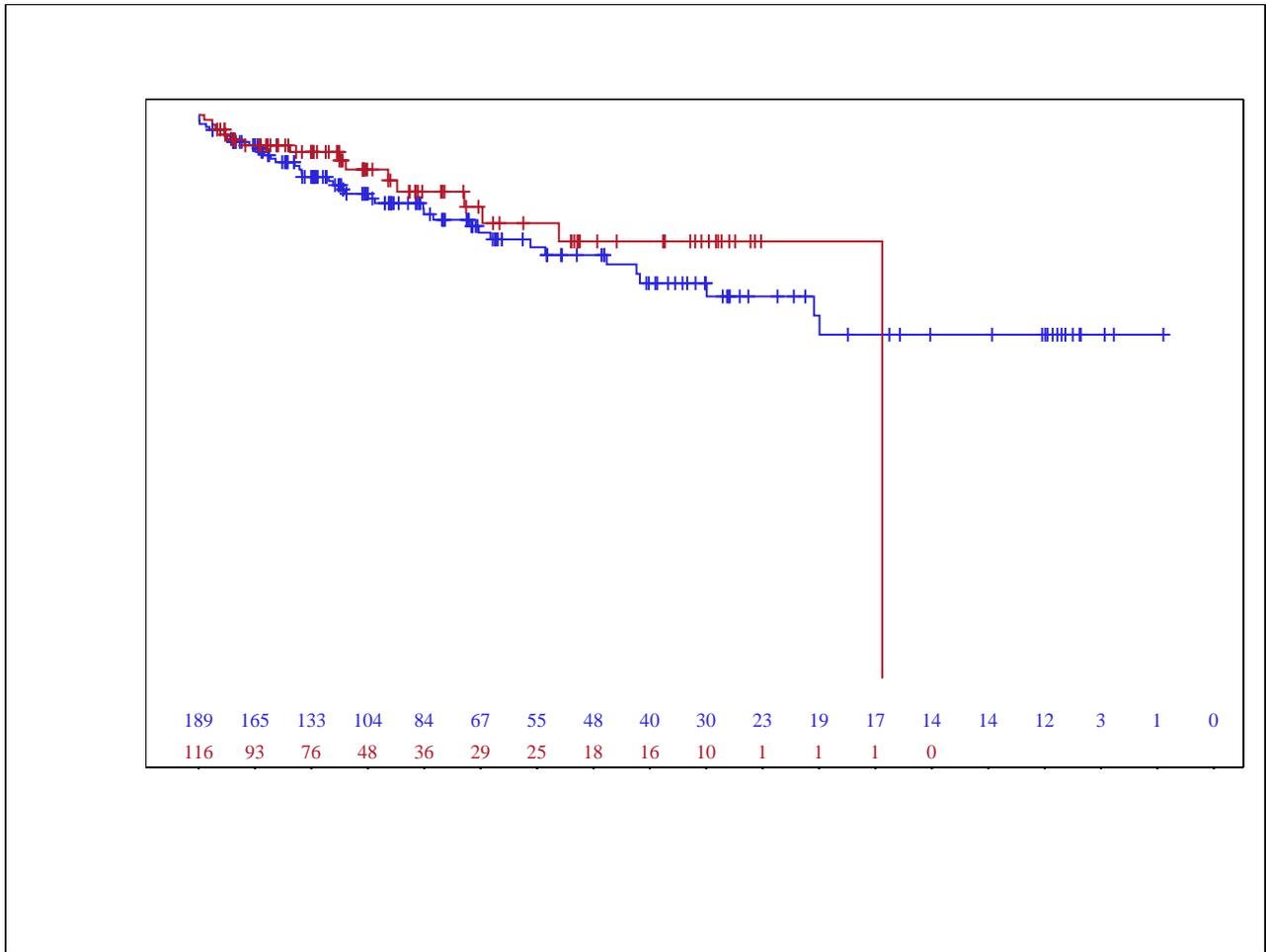
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

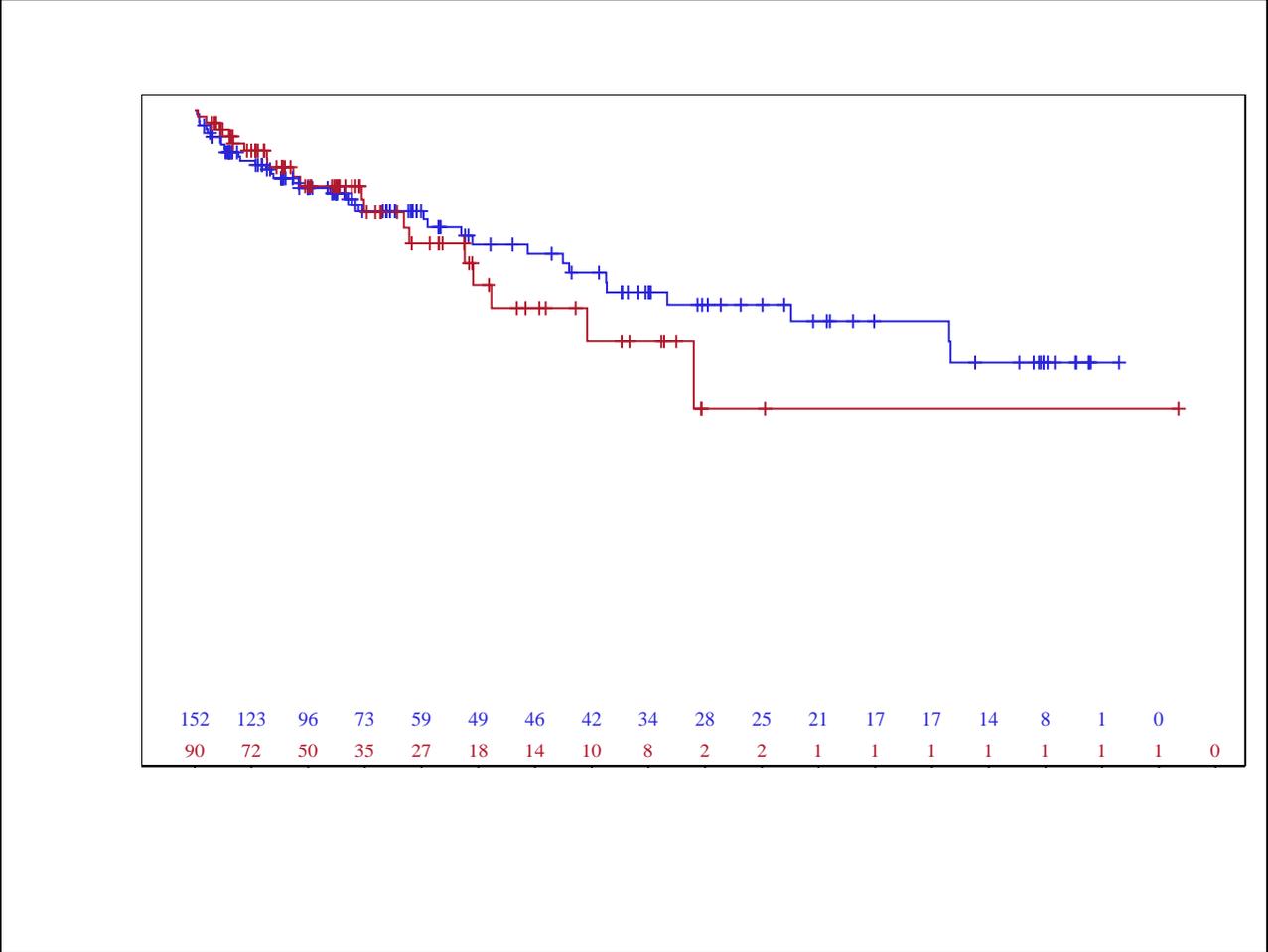
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



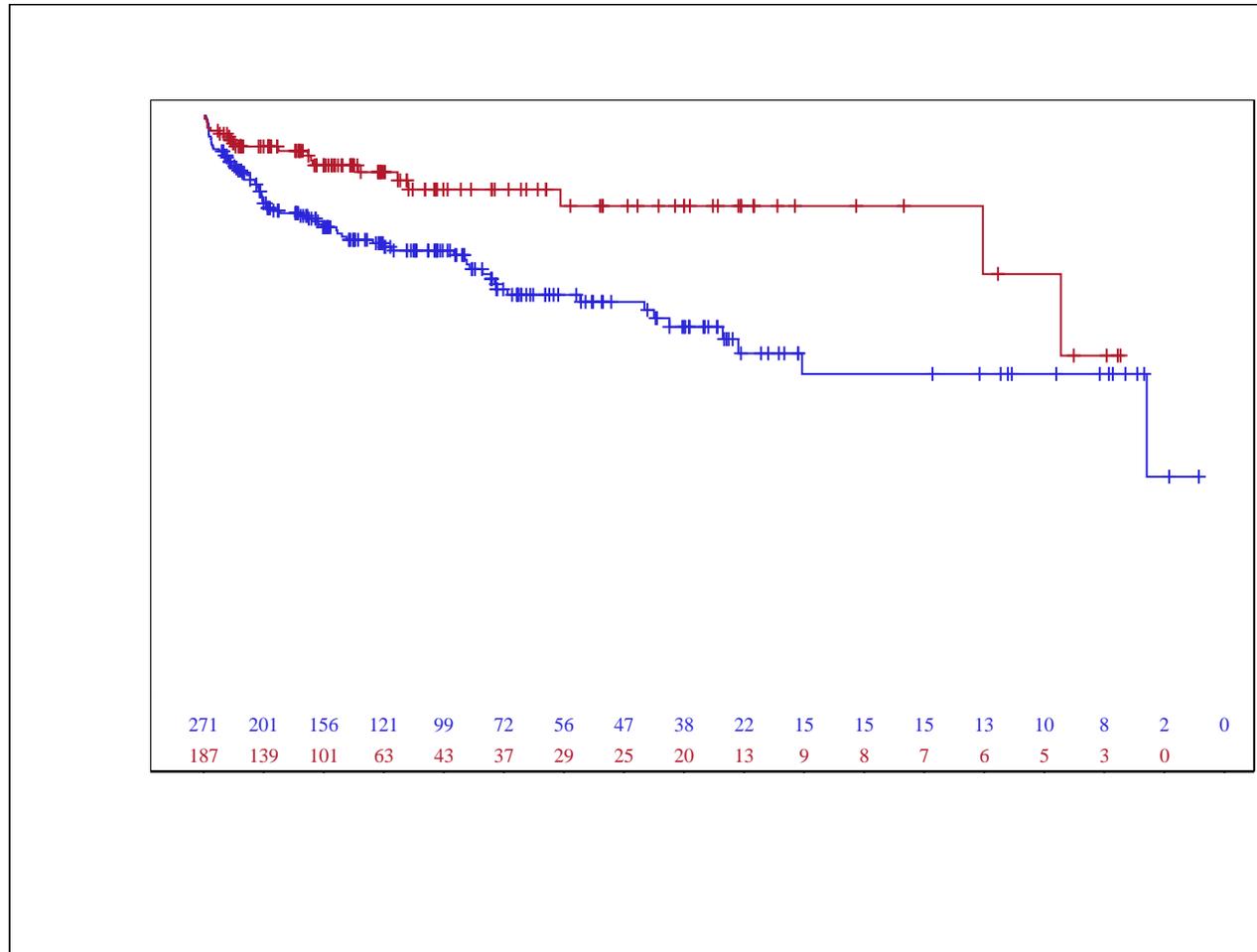
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

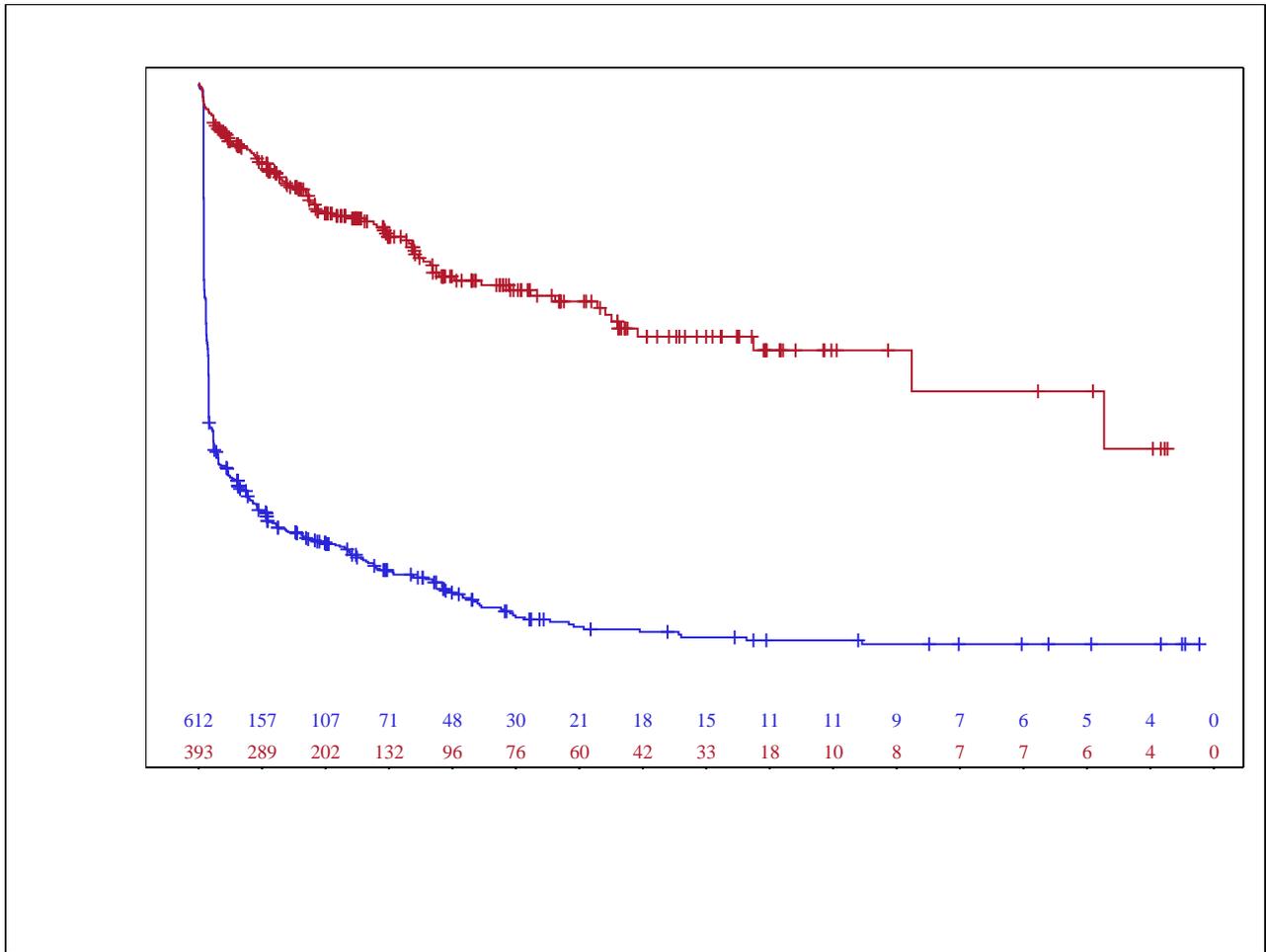
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3)

Safety Analysis Set



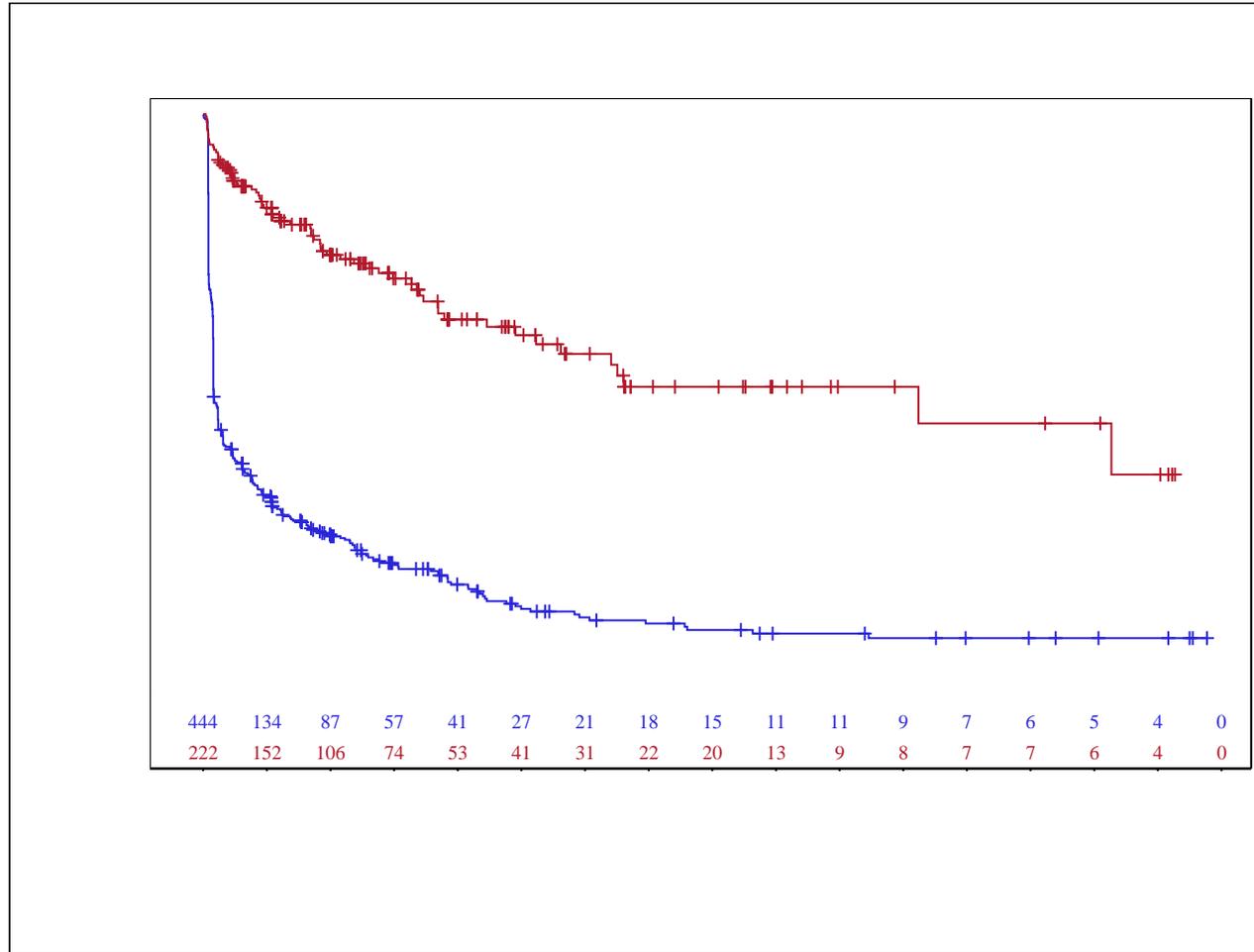
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

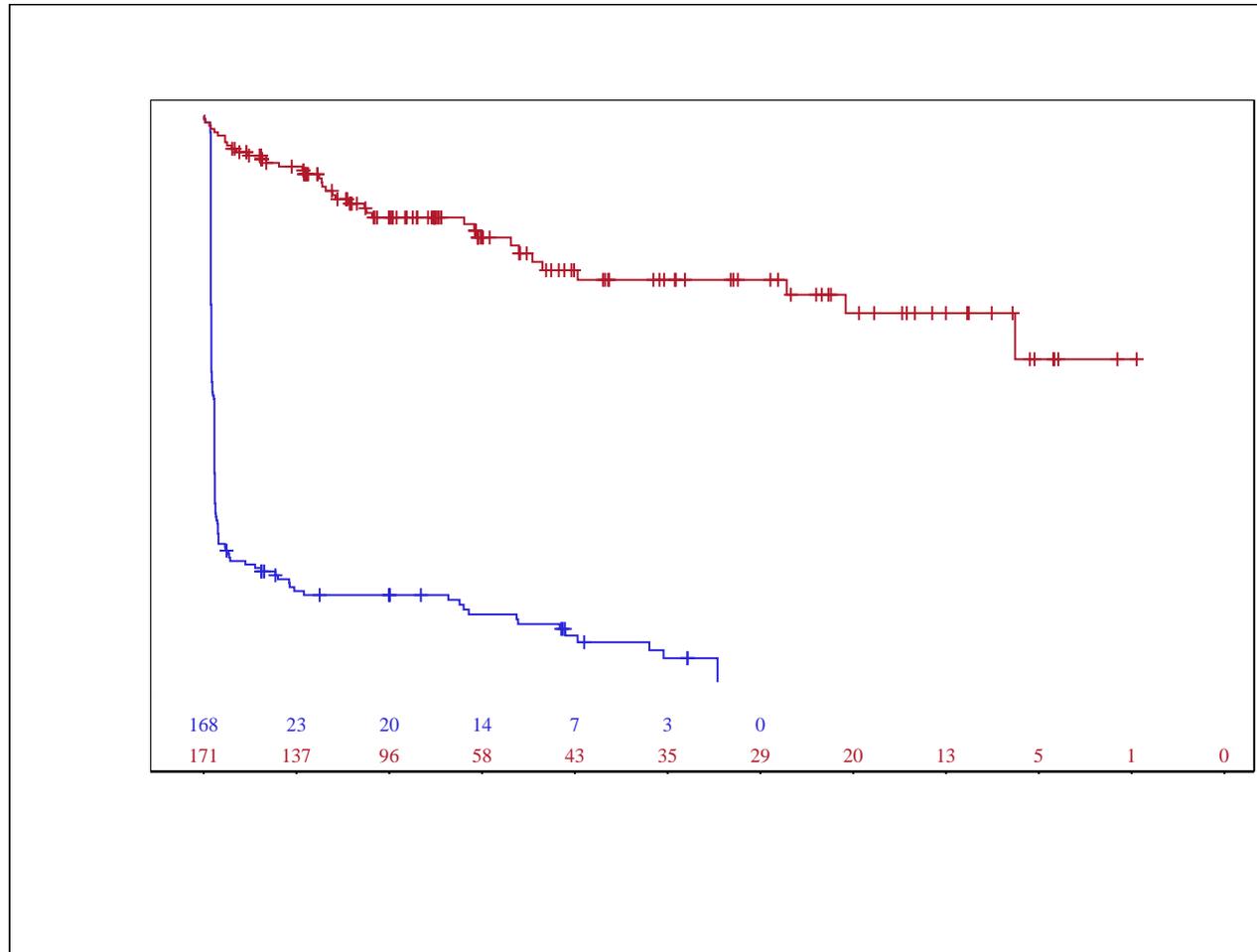
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Analysis of Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding laboratory events

Safety Analysis Set

	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
Number of subjects with events, n (%)	250 (40.8)	100 (25.4)
Number of censored subjects, n (%)	362 (59.2)	293 (74.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) [1]		
25%-ile (95% CI)	9.5 (7.0, 11.6)	19.6 (11.6, 22.1)
Median (95% CI)	42.2 (33.7, 53.4)	85.6 (52.5, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (94.2, NE)	NE (85.6, NE)
Stratified analysis by Study and Disease Site per Randomization		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.07, 1.72)	
p-value [3]	0.0103	
Stratified analysis by Study		
Hazard Ratio (95% CI) [2]	1.36 (1.07, 1.72)	
p-value [3]	0.0109	
Relative Risk (95% CI) [4]	1.50 (1.23, 1.82)	
p-value [4]	<.0001	
Odds Ratio (95% CI) [4]	1.84 (1.38, 2.44)	
p-value [4]	<.0001	

Risk Difference (95% CI) [4]	0.13 (0.07, 0.19)
p-value [4]	<.0001

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Preferred Terms identified as laboratory events were excluded from analysis. Table “Summary of Severe (CTCAE ≥ 3) laboratory Adverse Events” lists all preferred terms that were excluded.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

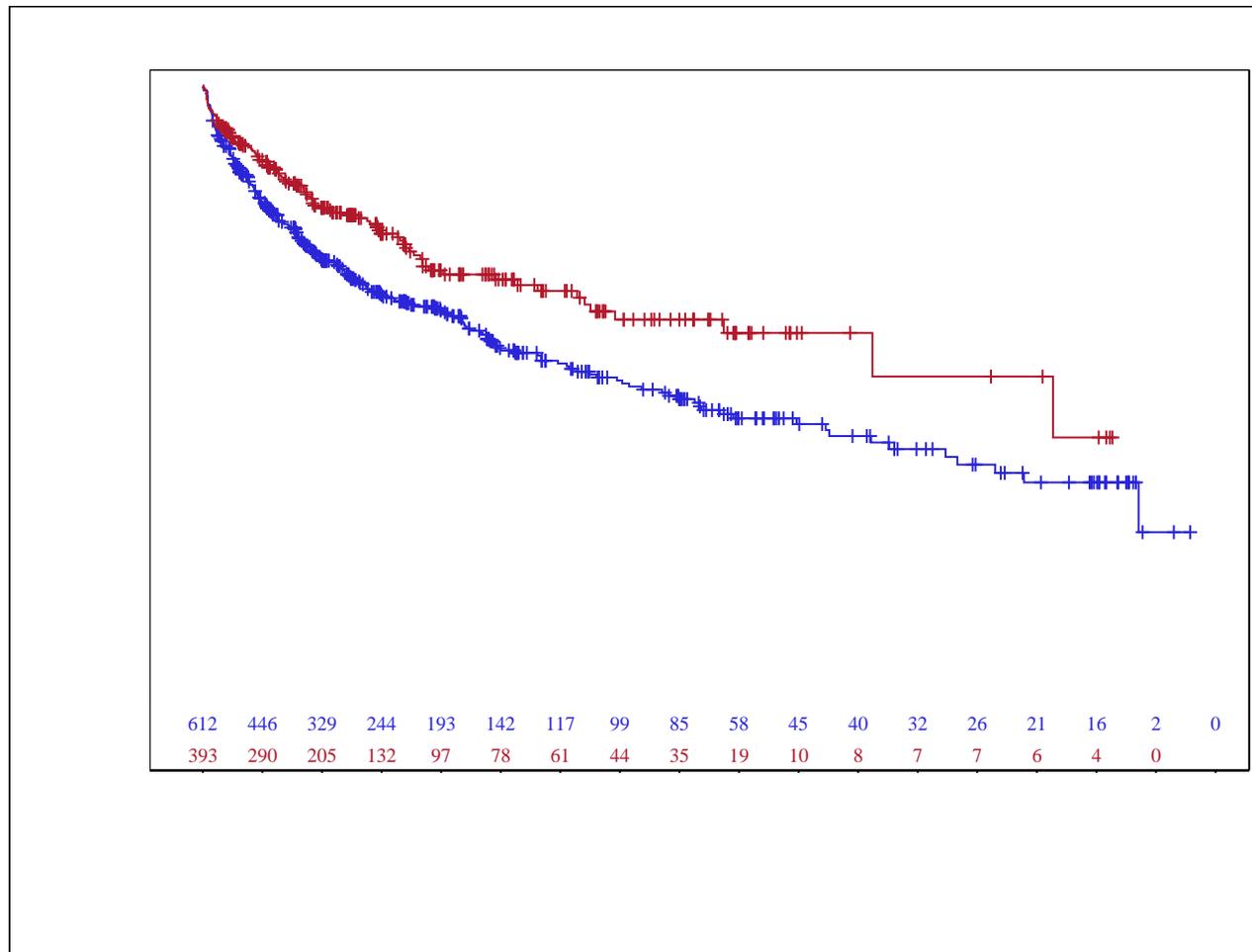
[4] Calculated using normal approximation (Wald).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) excluding laboratory events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Preferred Terms identified as laboratory events were excluded from analysis. Table “Summary of Severe (CTCAE ≥ 3) laboratory Adverse Events” lists all preferred terms that were excluded.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Summary of Severe (CTCAE >=3) laboratory Adverse Events

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole (N=612)	Placebo + Letrozole (N=393)
	n (%)	n (%)
Subjects with at least one event	470 (76.8)	19 (4.8)
Blood and lymphatic system disorders	336 (54.9)	3 (0.8)
Neutropenia	324 (52.9)	2 (0.5)
Leukopenia	93 (15.2)	0
Thrombocytopenia	10 (1.6)	0
Granulocytopenia	1 (0.2)	0
Leukocytosis	0	1 (0.3)
Lymphopenia	1 (0.2)	0
Investigations	232 (37.9)	16 (4.1)
Neutrophil count decreased	168 (27.5)	3 (0.8)
White blood cell count decreased	93 (15.2)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	19 (3.1)	5 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	22 (3.6)	1 (0.3)
Platelet count decreased	11 (1.8)	1 (0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (1.0)	1 (0.3)
Lymphocyte count decreased	6 (1.0)	0

Blood alkaline phosphatase increased	3 (0.5)	2 (0.5)	
Blood bilirubin increased	3 (0.5)	1 (0.3)	
Blood creatinine increased	4 (0.7)	0	
Blood triglycerides increased	2 (0.3)	1 (0.3)	
Amylase increased	1 (0.2)	1 (0.3)	
Bilirubin conjugated increased	2 (0.3)	0	
Blood sodium decreased	2 (0.3)	0	
Lipase increased	2 (0.3)	0	
Blood fibrinogen decreased	1 (0.2)	0	
Blood phosphorus decreased	0	1 (0.3)	
Blood urea increased	1 (0.2)	0	
Haemoglobin decreased	1 (0.2)	0	
Human epidermal growth factor receptor decreased		1 (0.2)	0
Lymphocyte percentage increased	1 (0.2)	0	
Neutrophil percentage decreased	1 (0.2)	0	
White blood cell count increased	1 (0.2)	0	

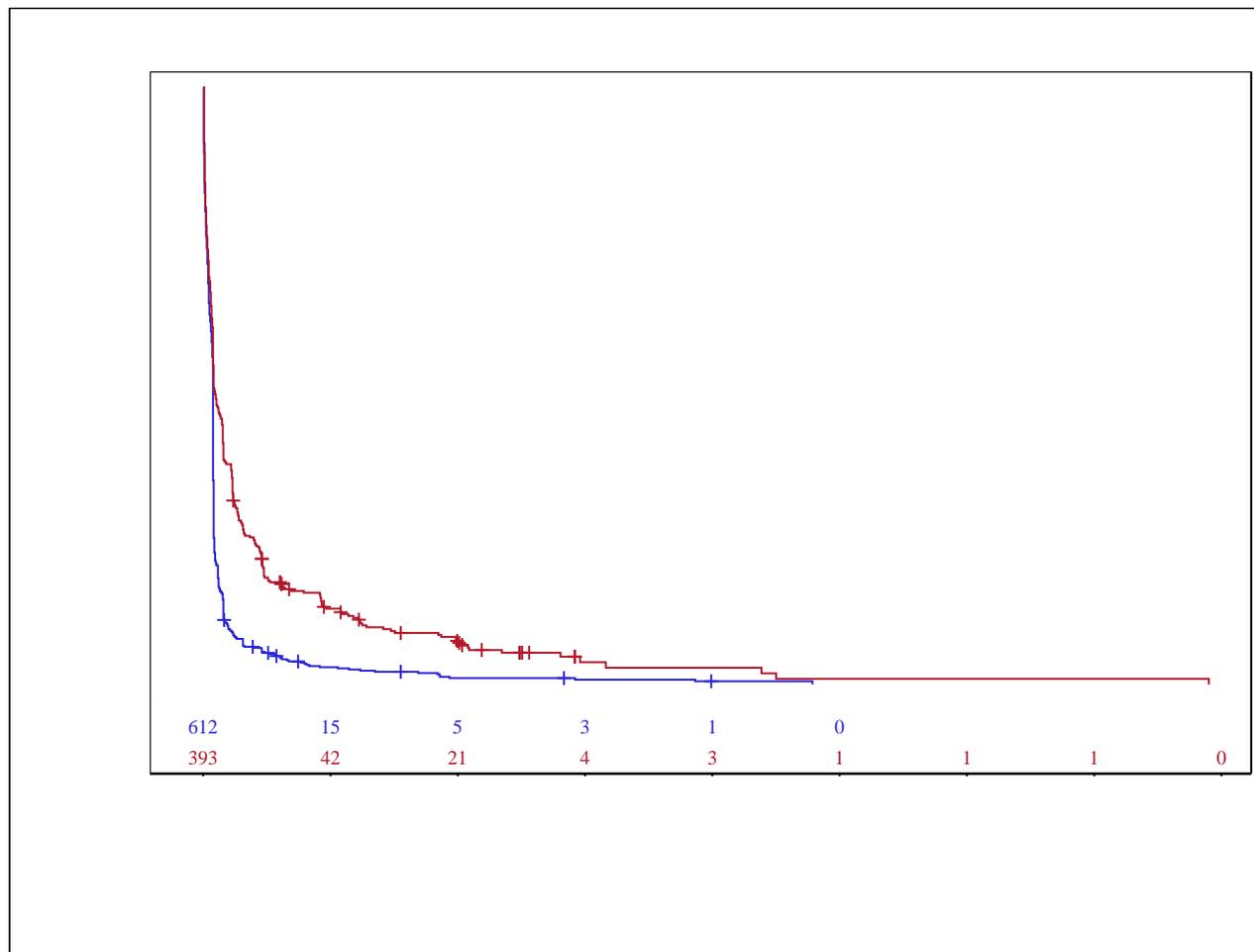
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

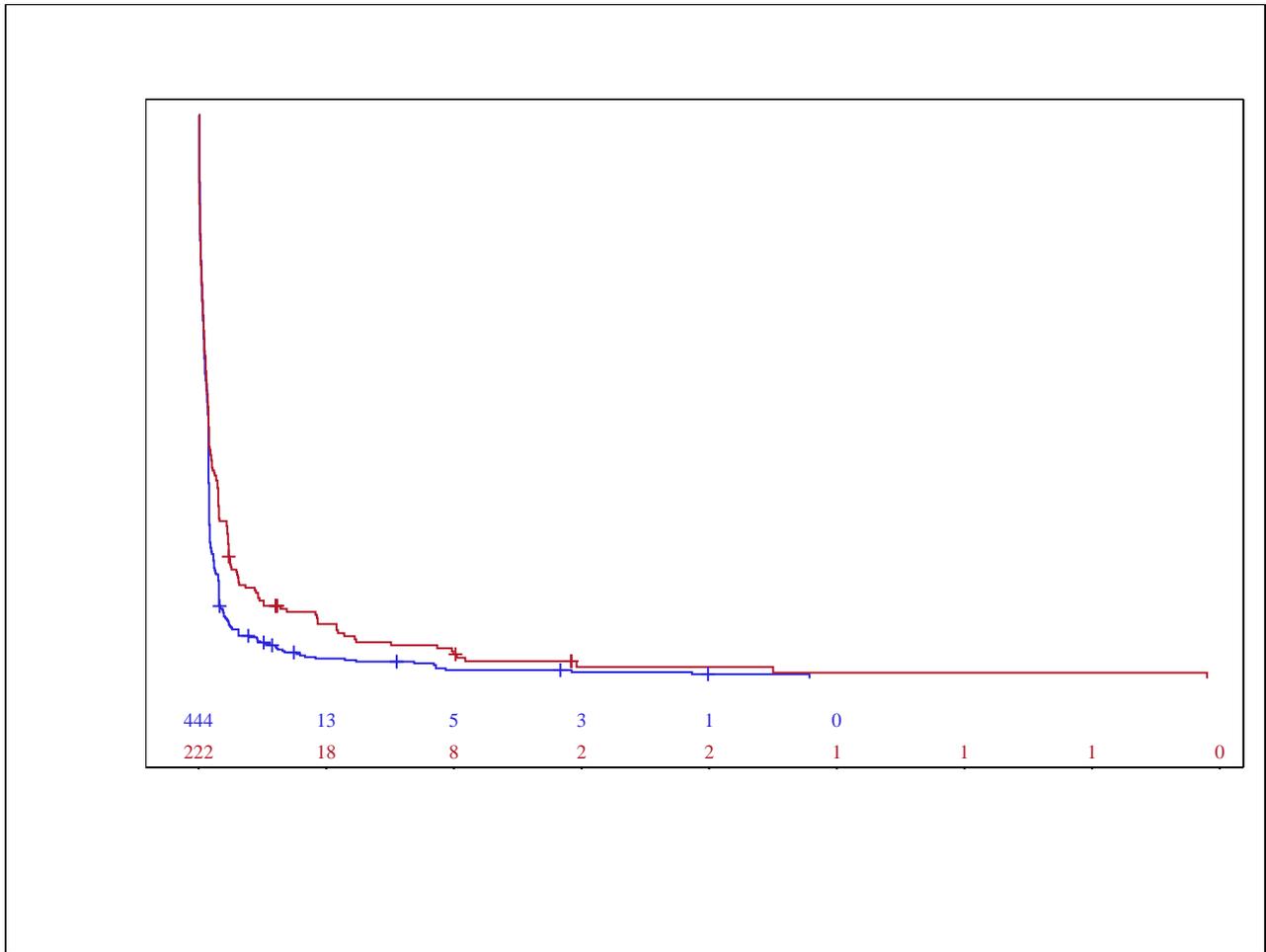
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

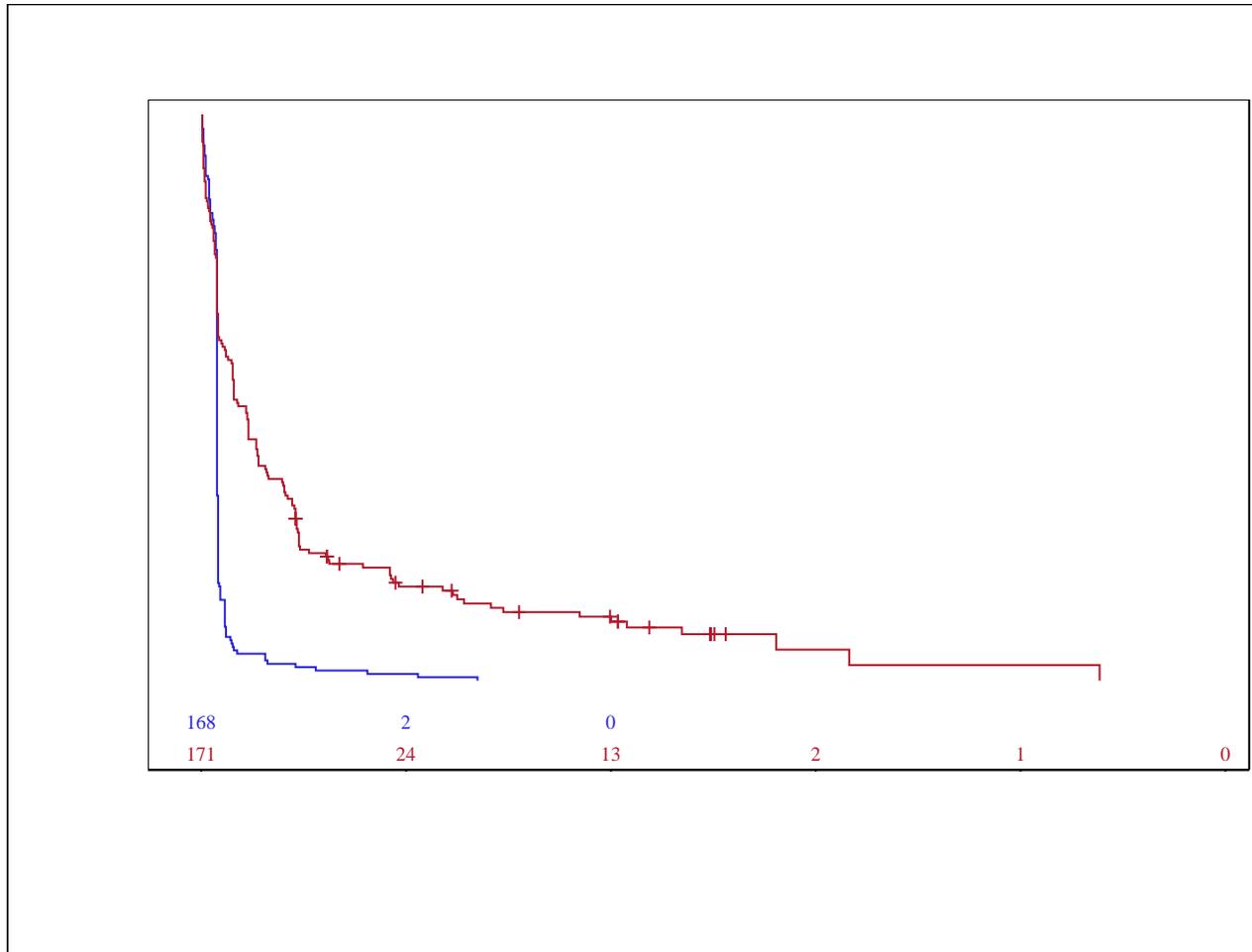
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

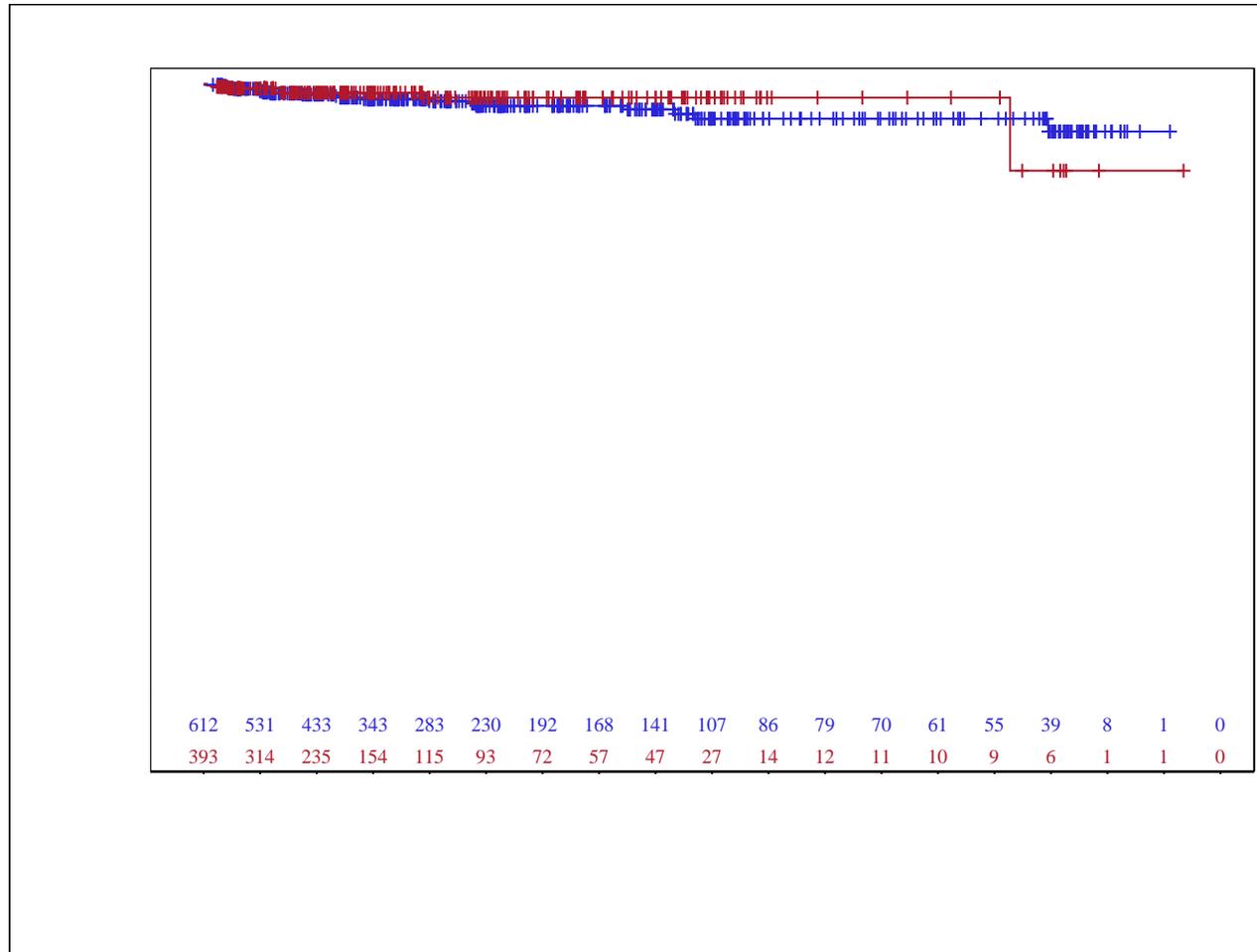
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

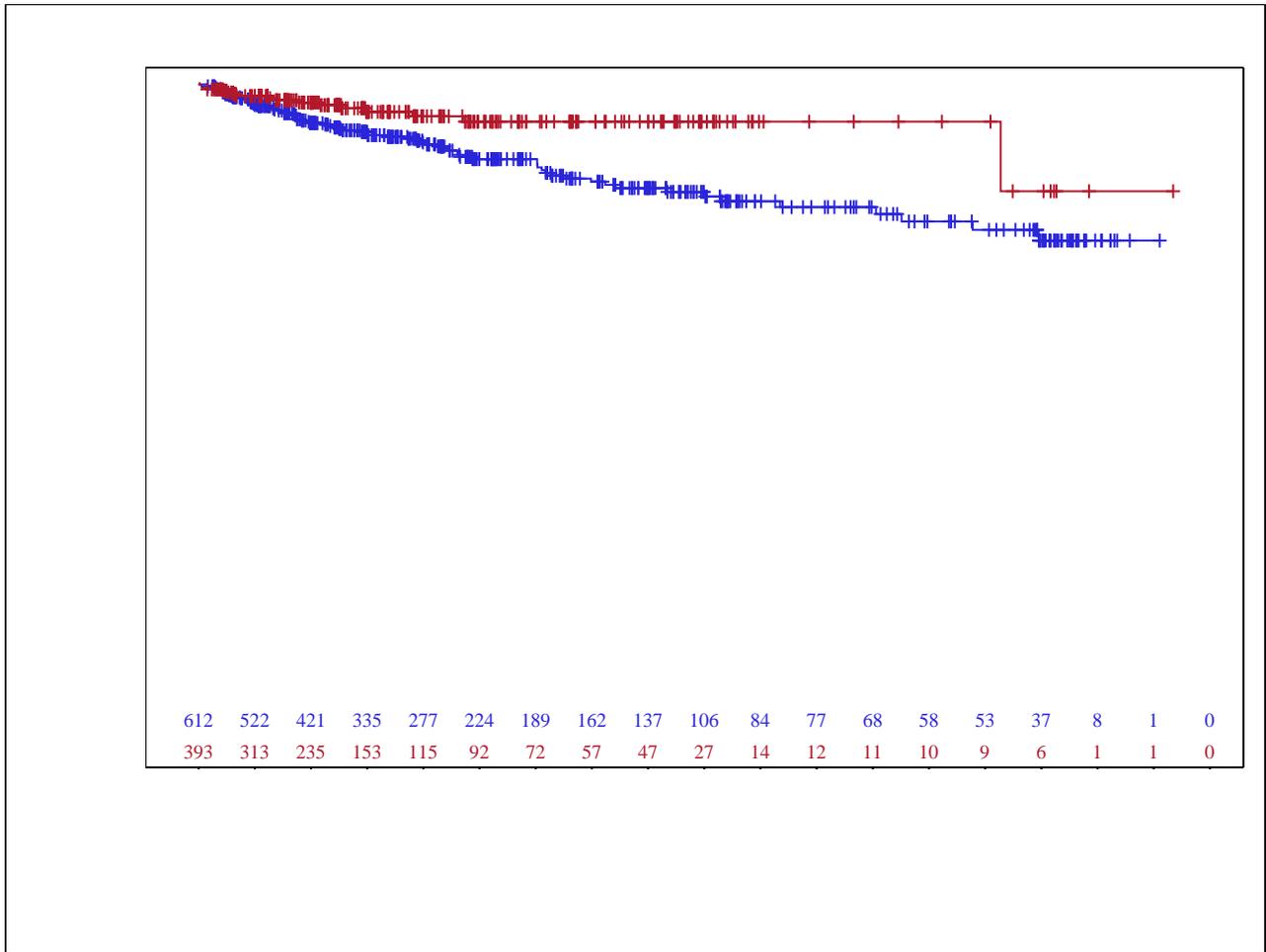
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo

Safety Analysis Set

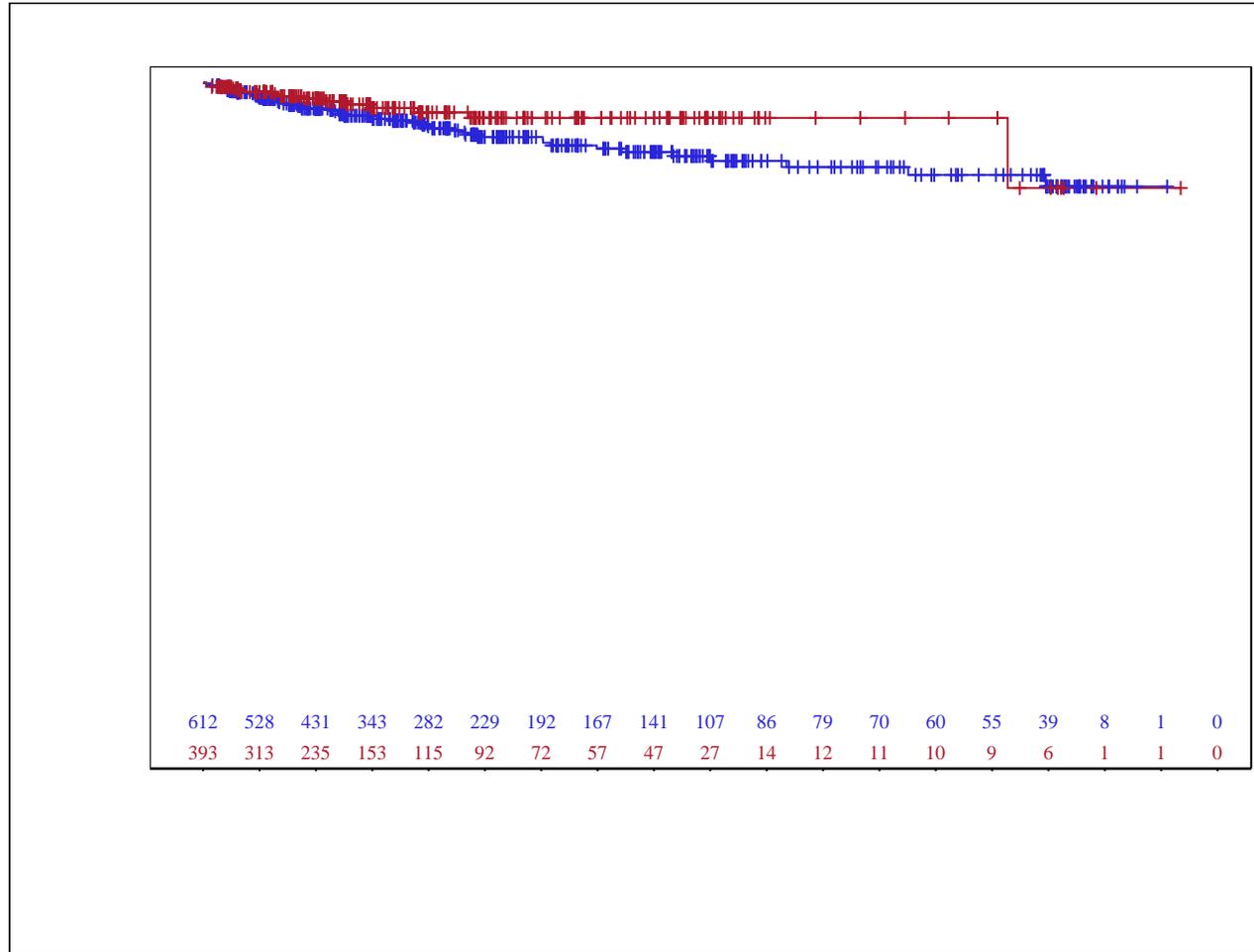


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole
 Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

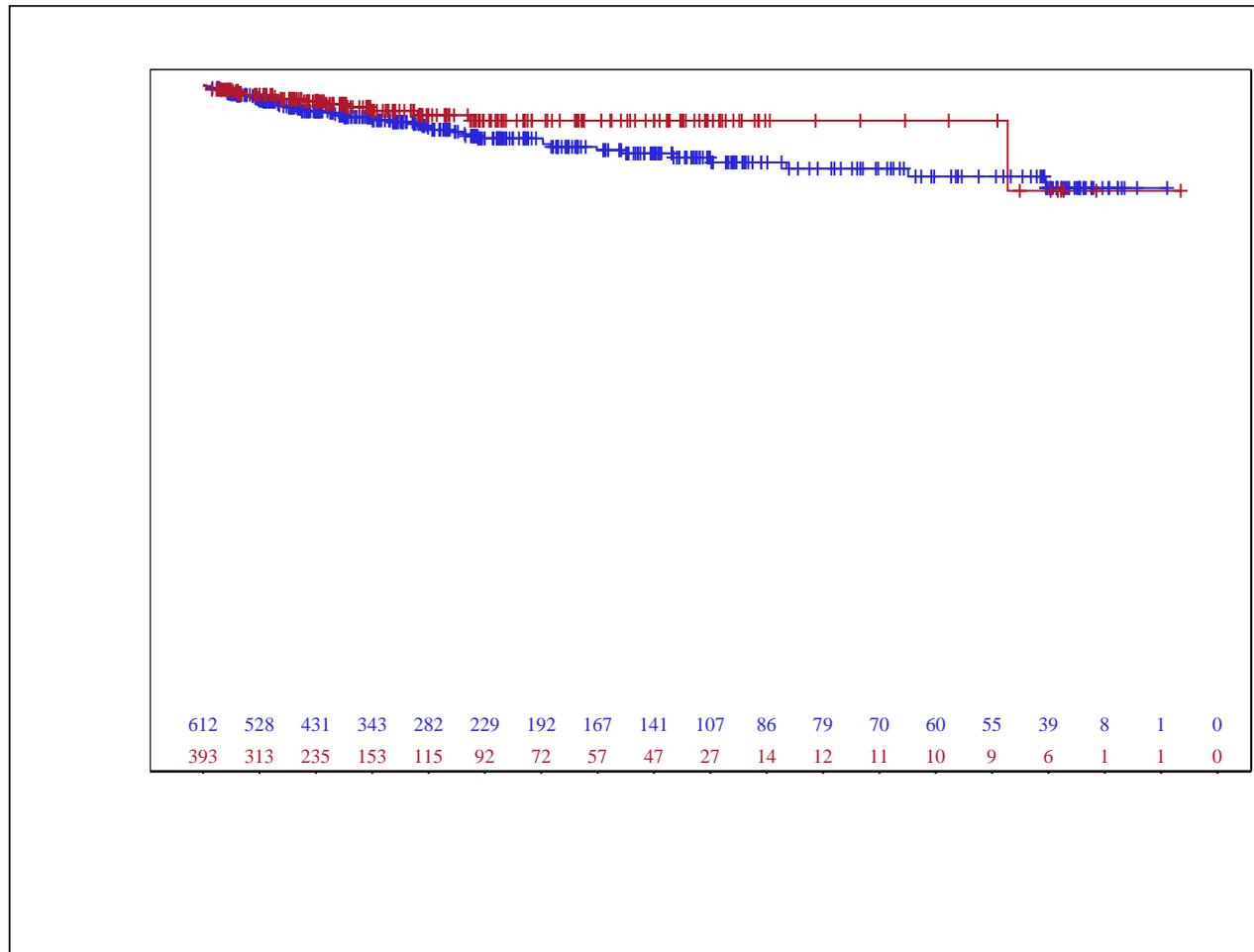
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole

Safety Analysis Set



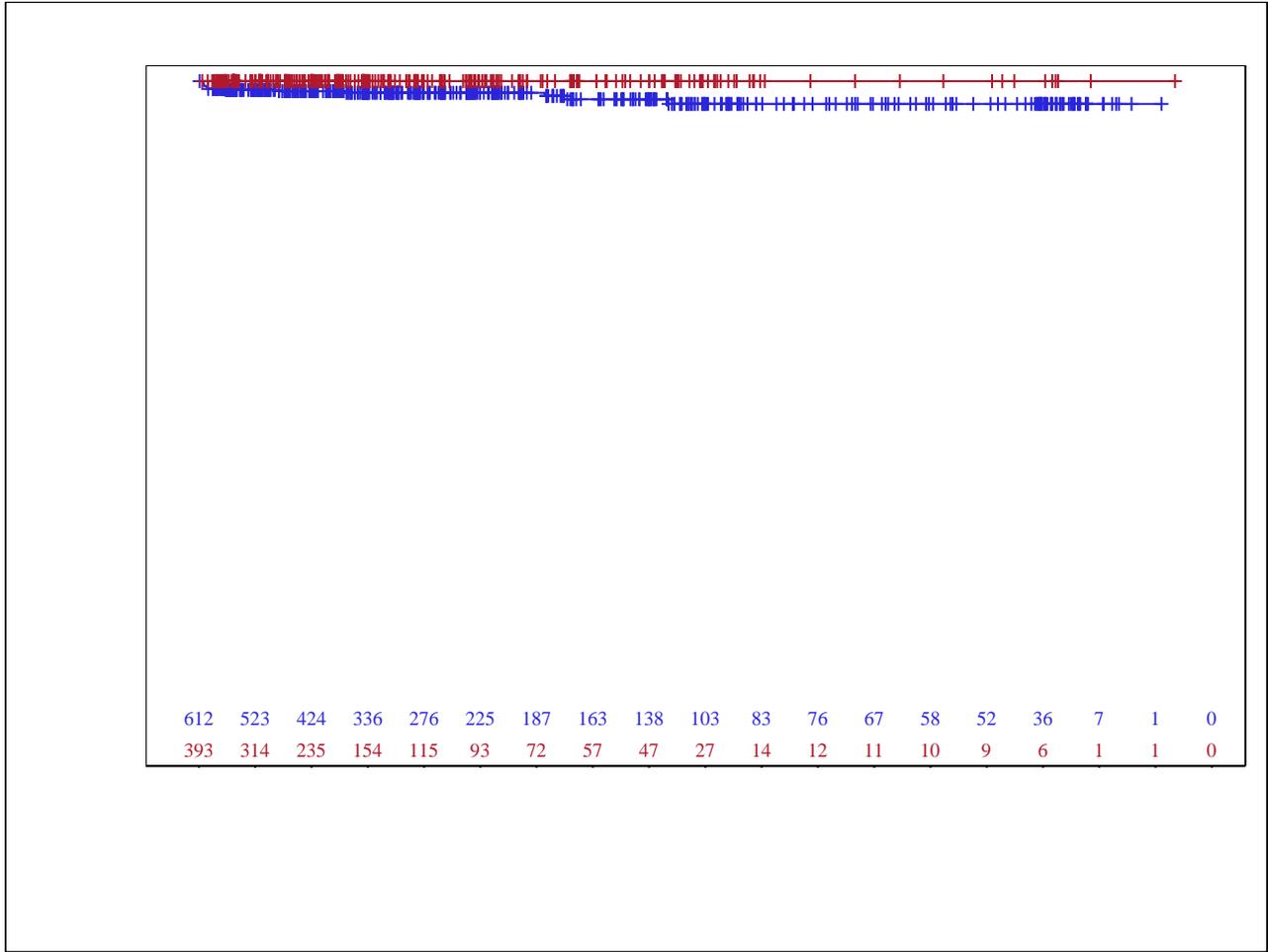
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

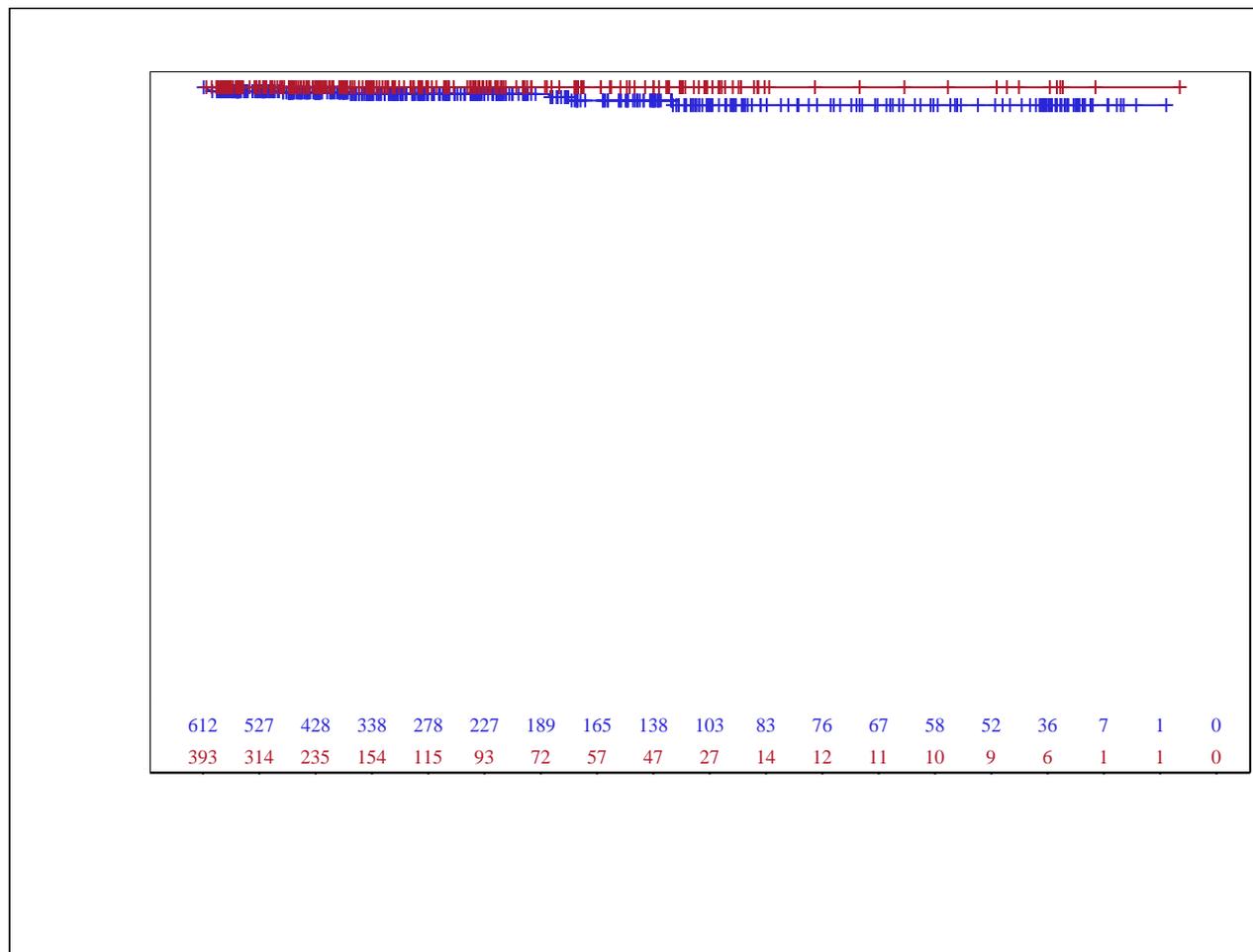
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

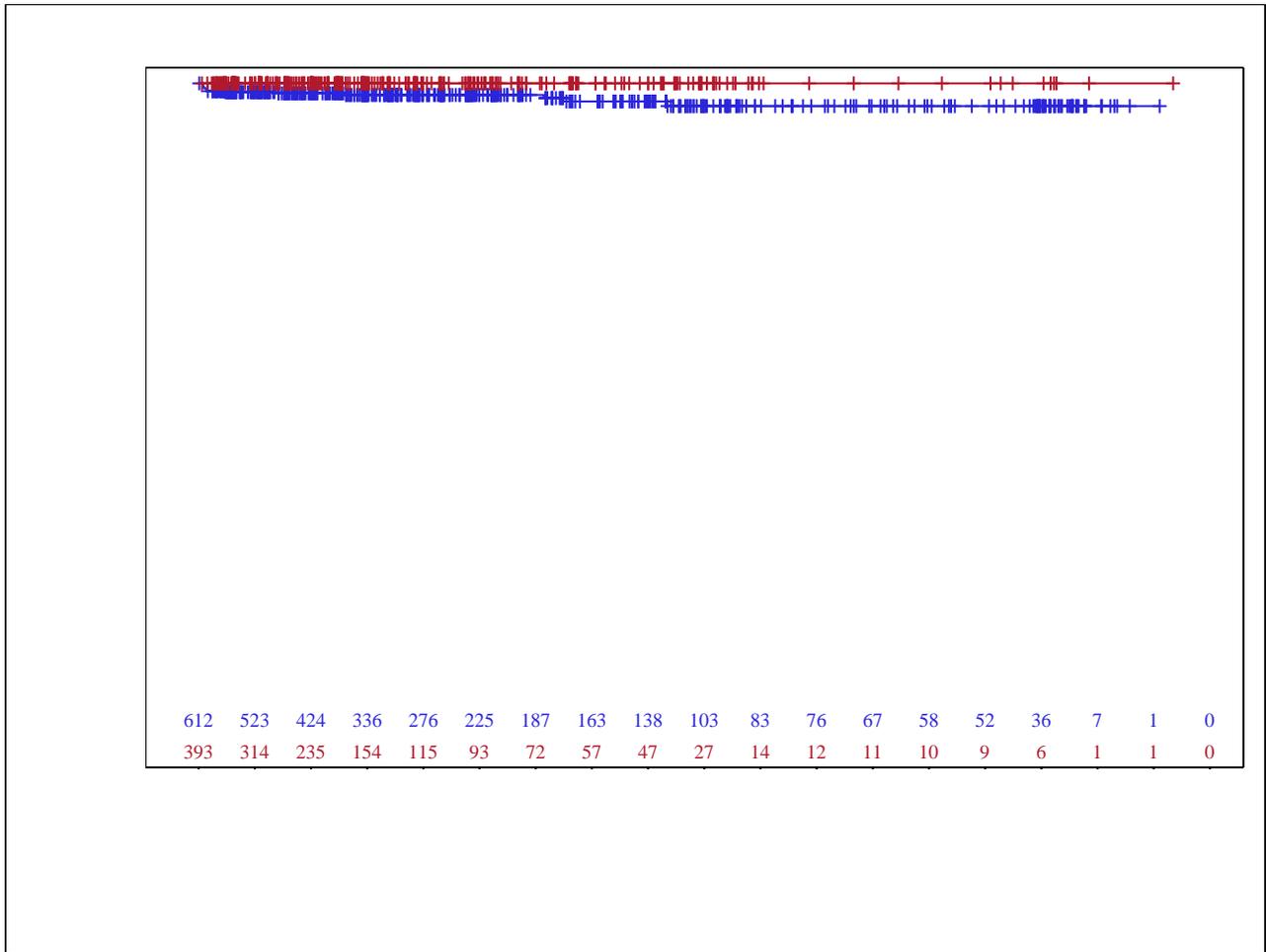
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Febrile neutropenia (PT)

Safety Analysis Set



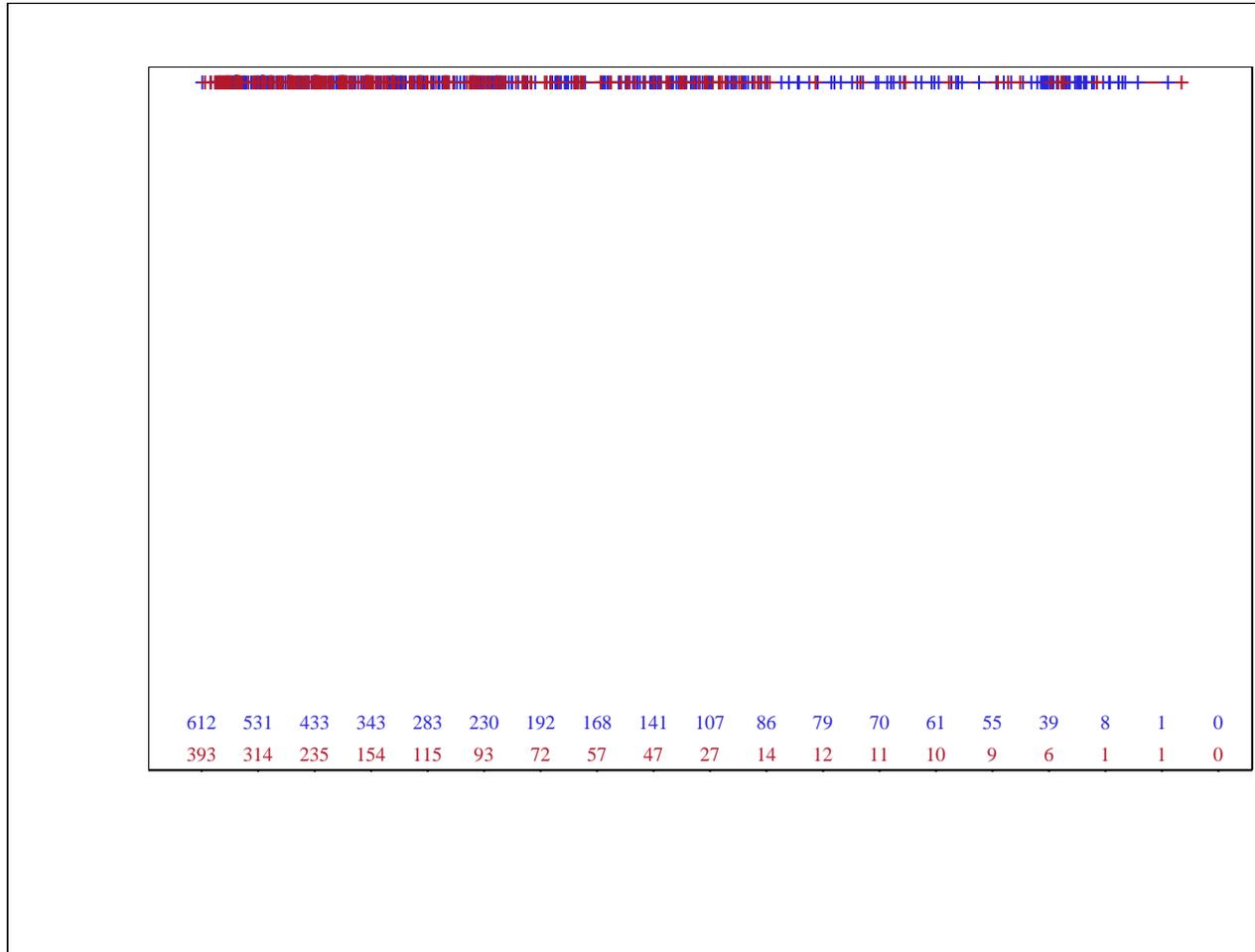
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



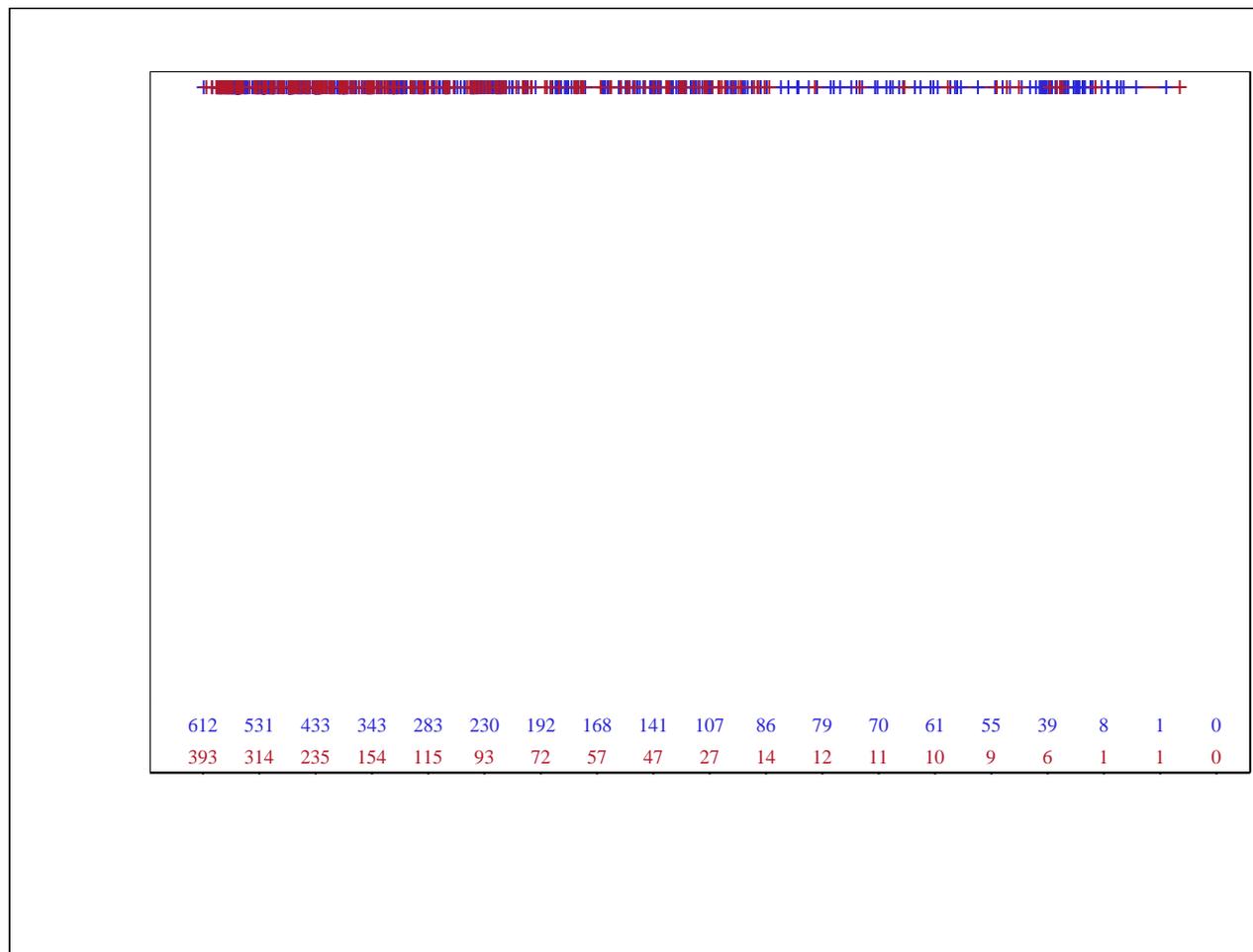
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

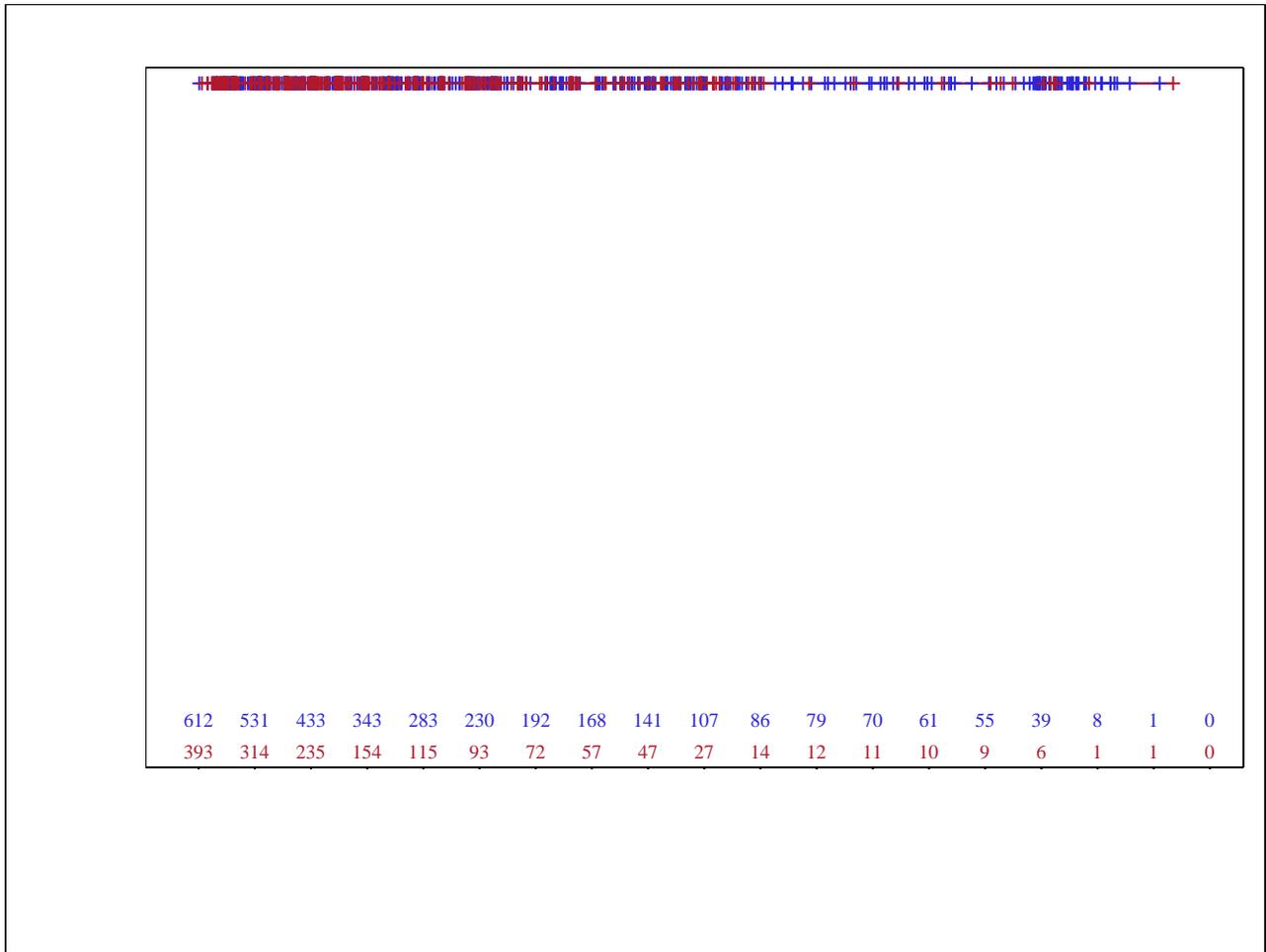
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



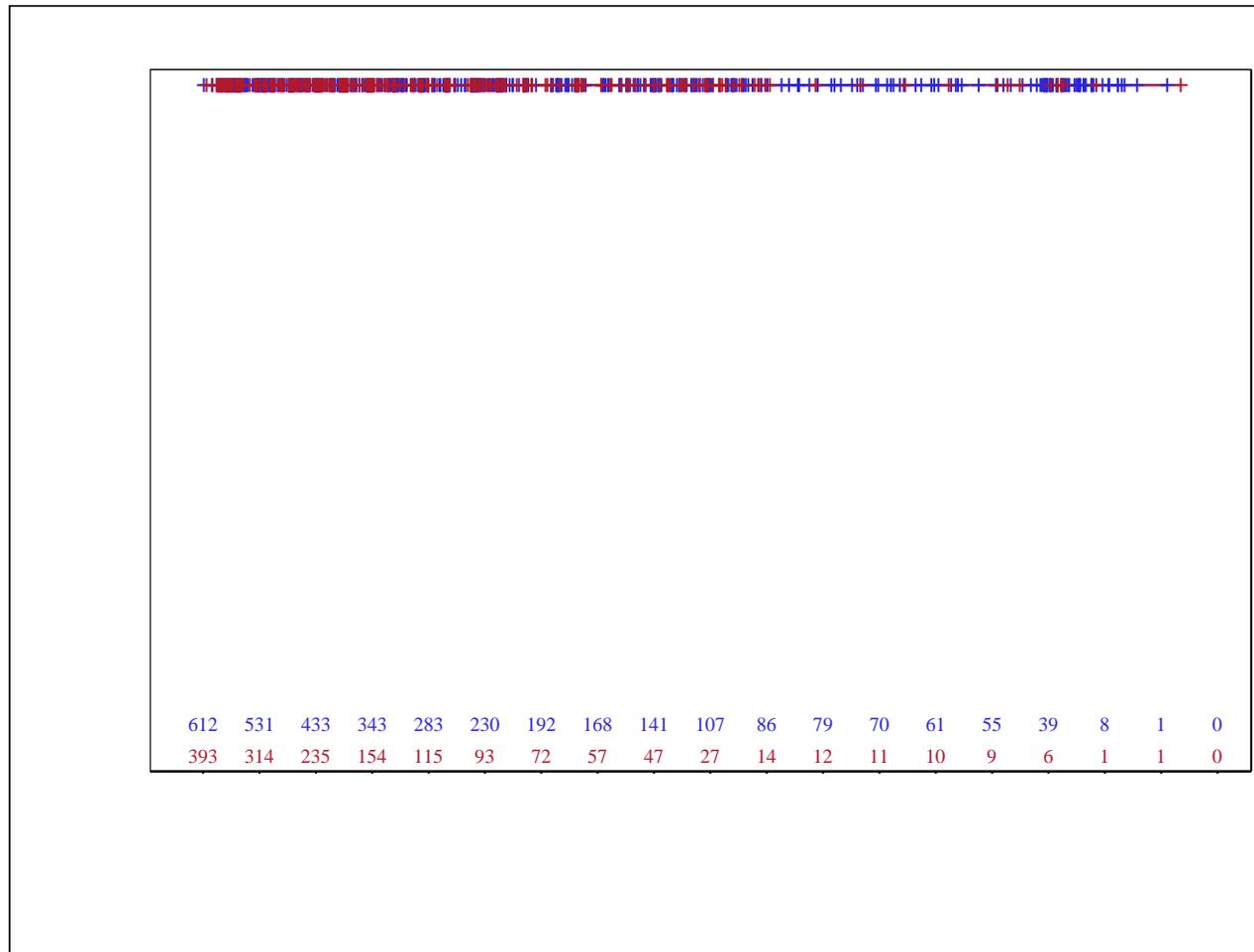
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic sepsis (PT)

Safety Analysis Set



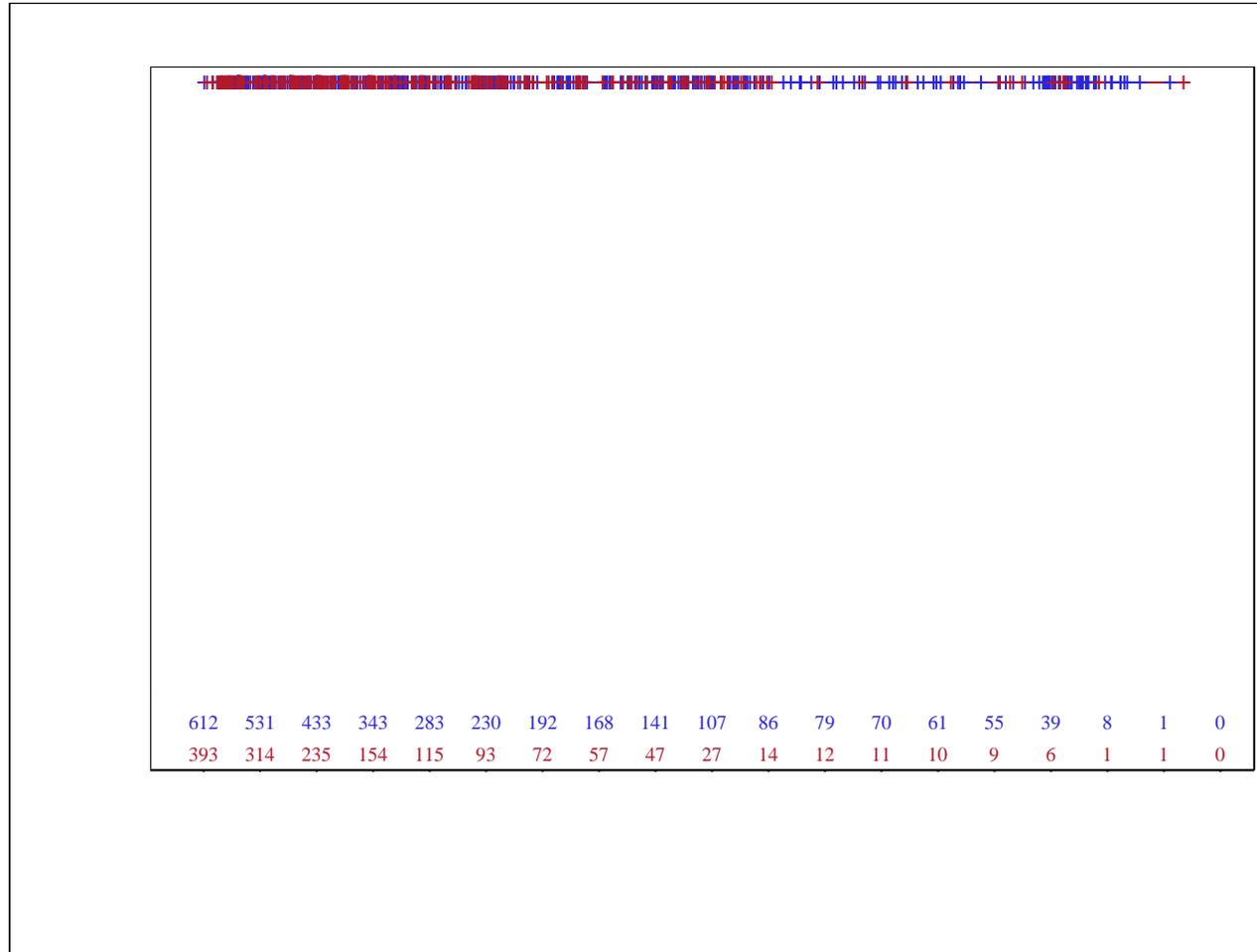
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

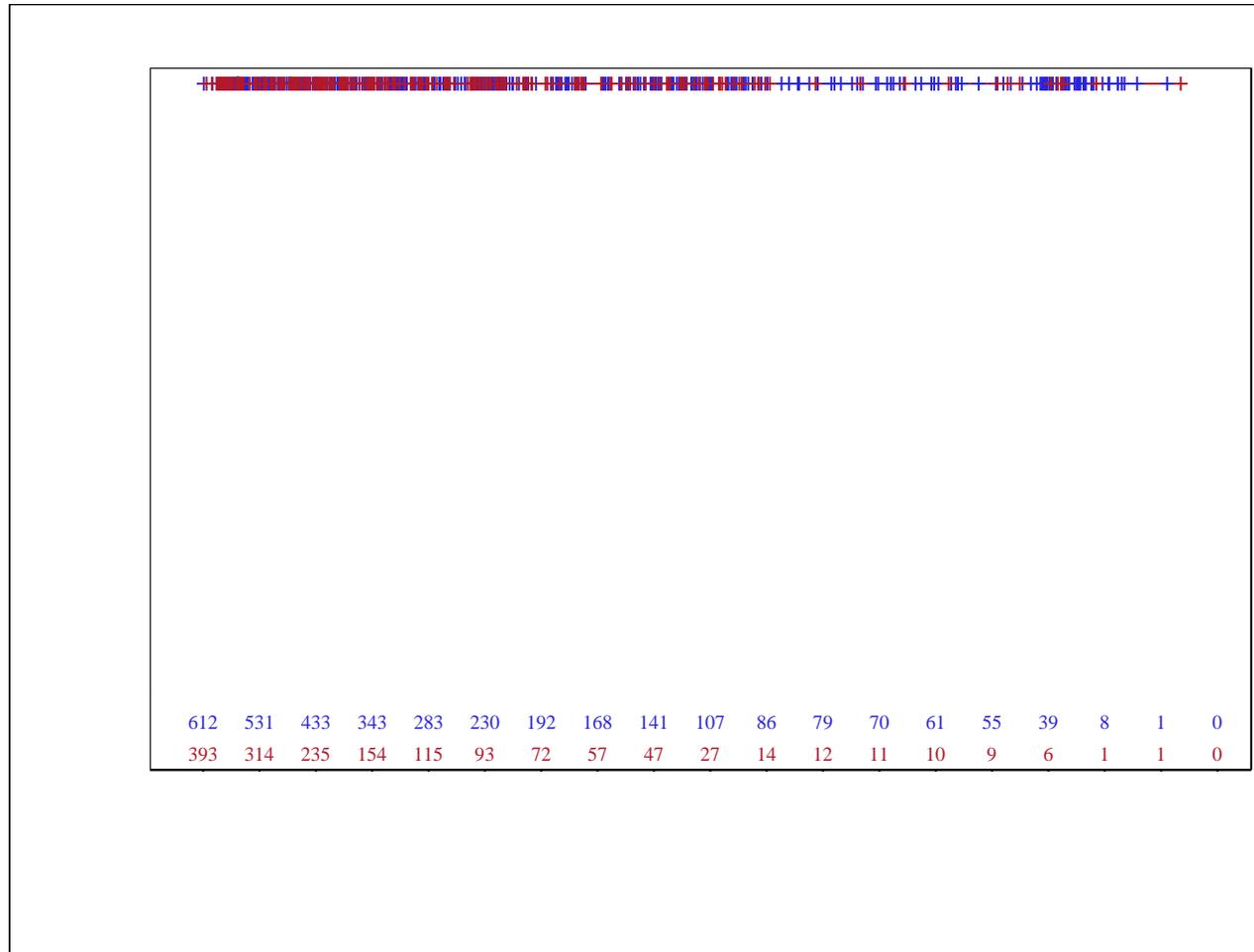
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

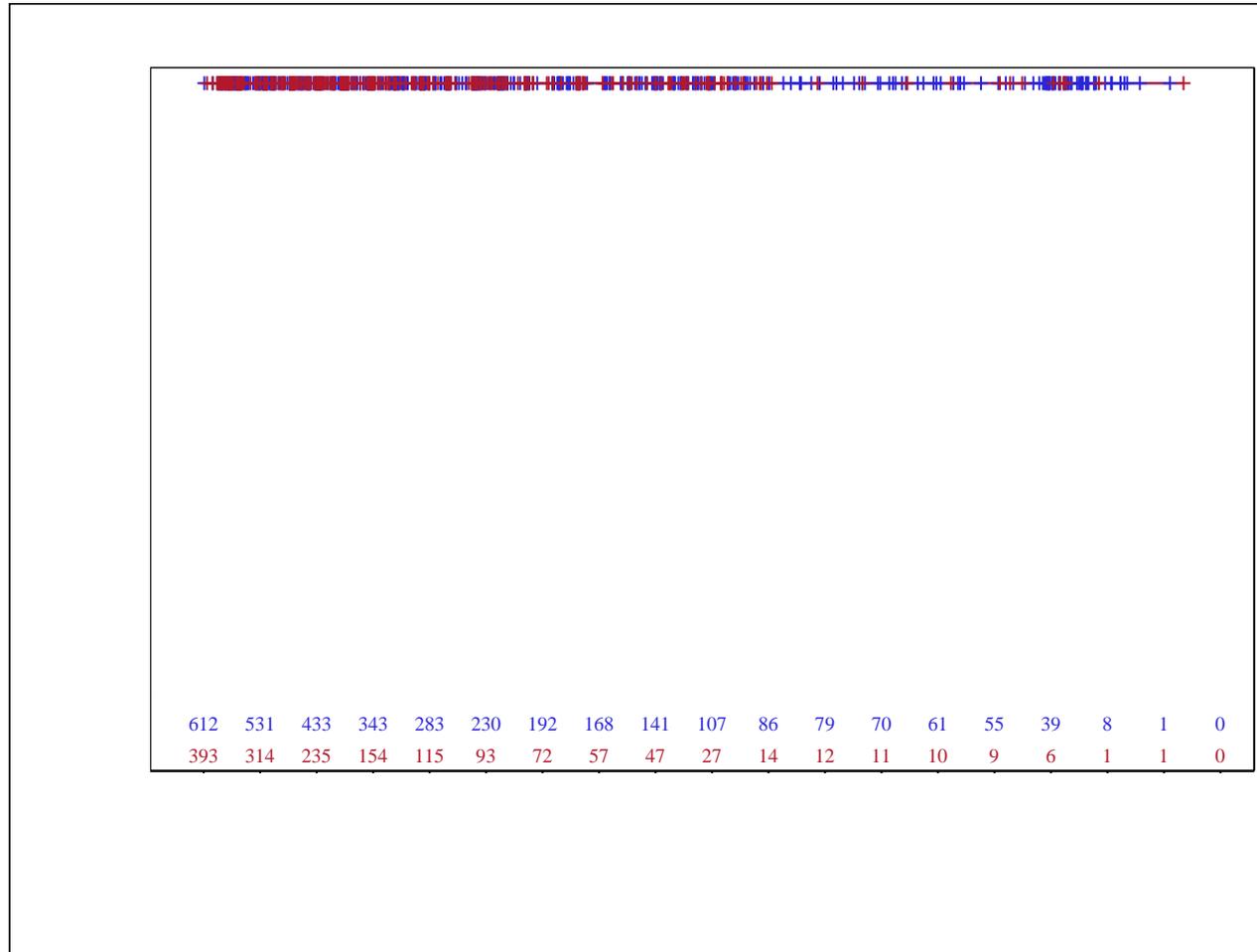
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Neutropenic infection (PT)

Safety Analysis Set



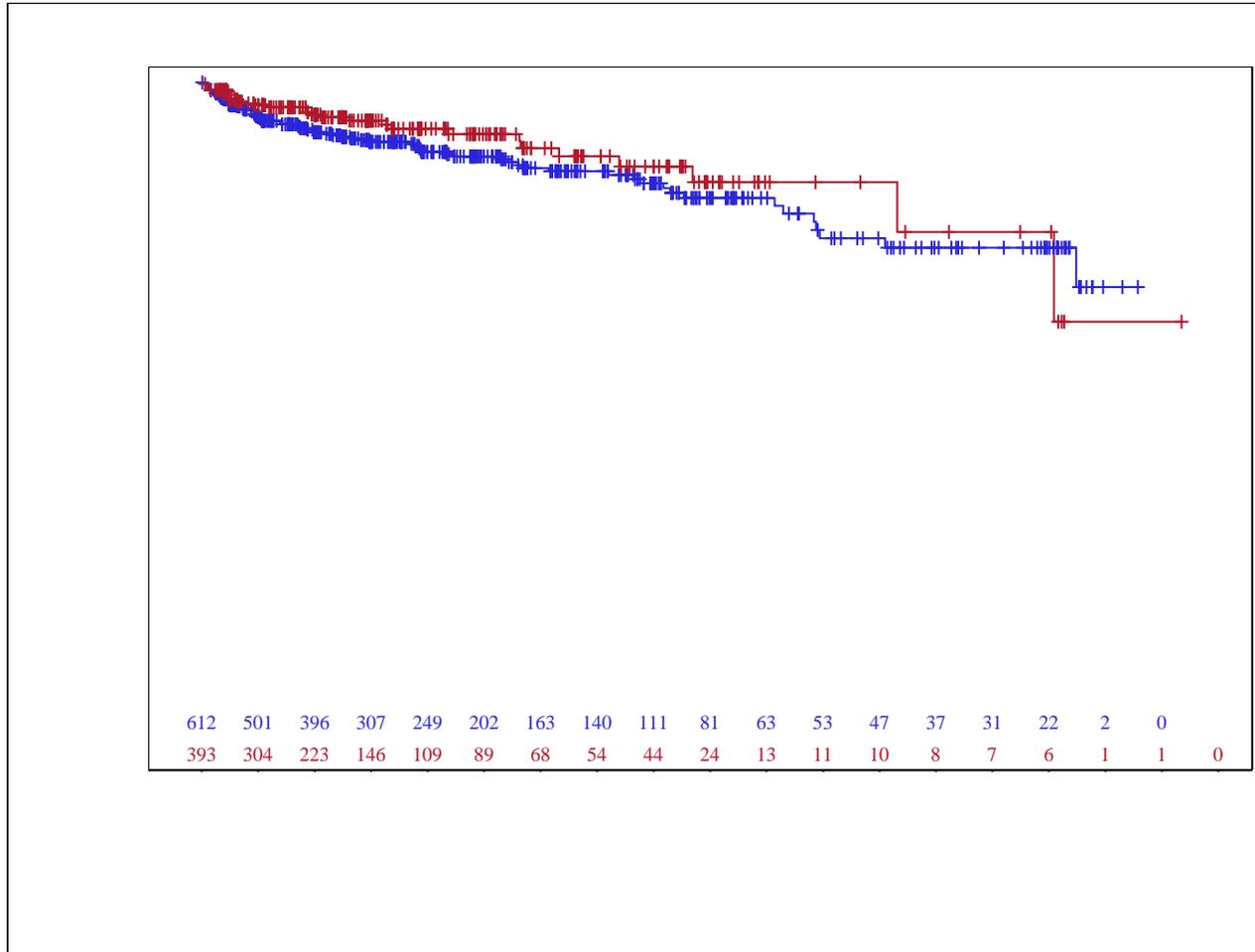
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

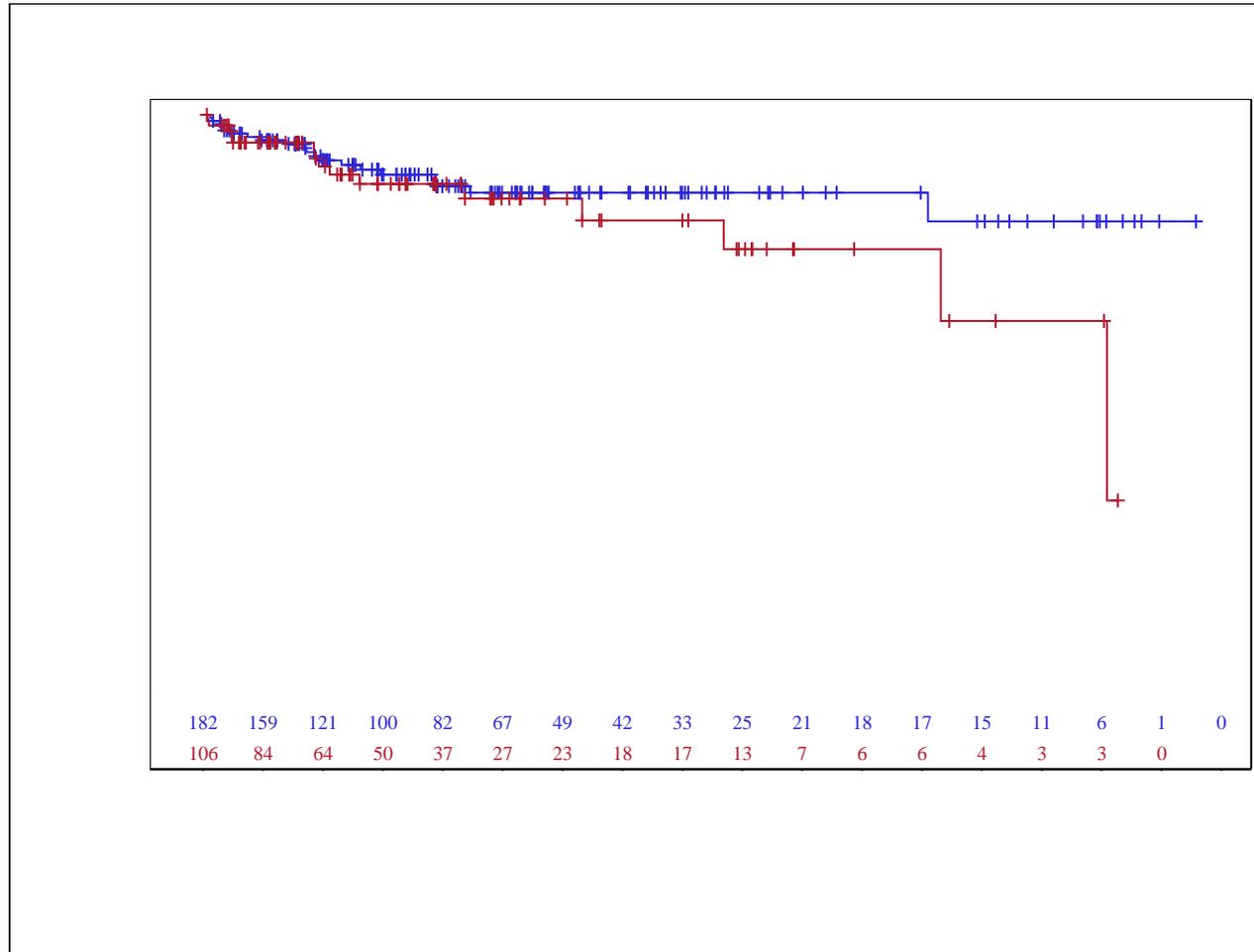
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

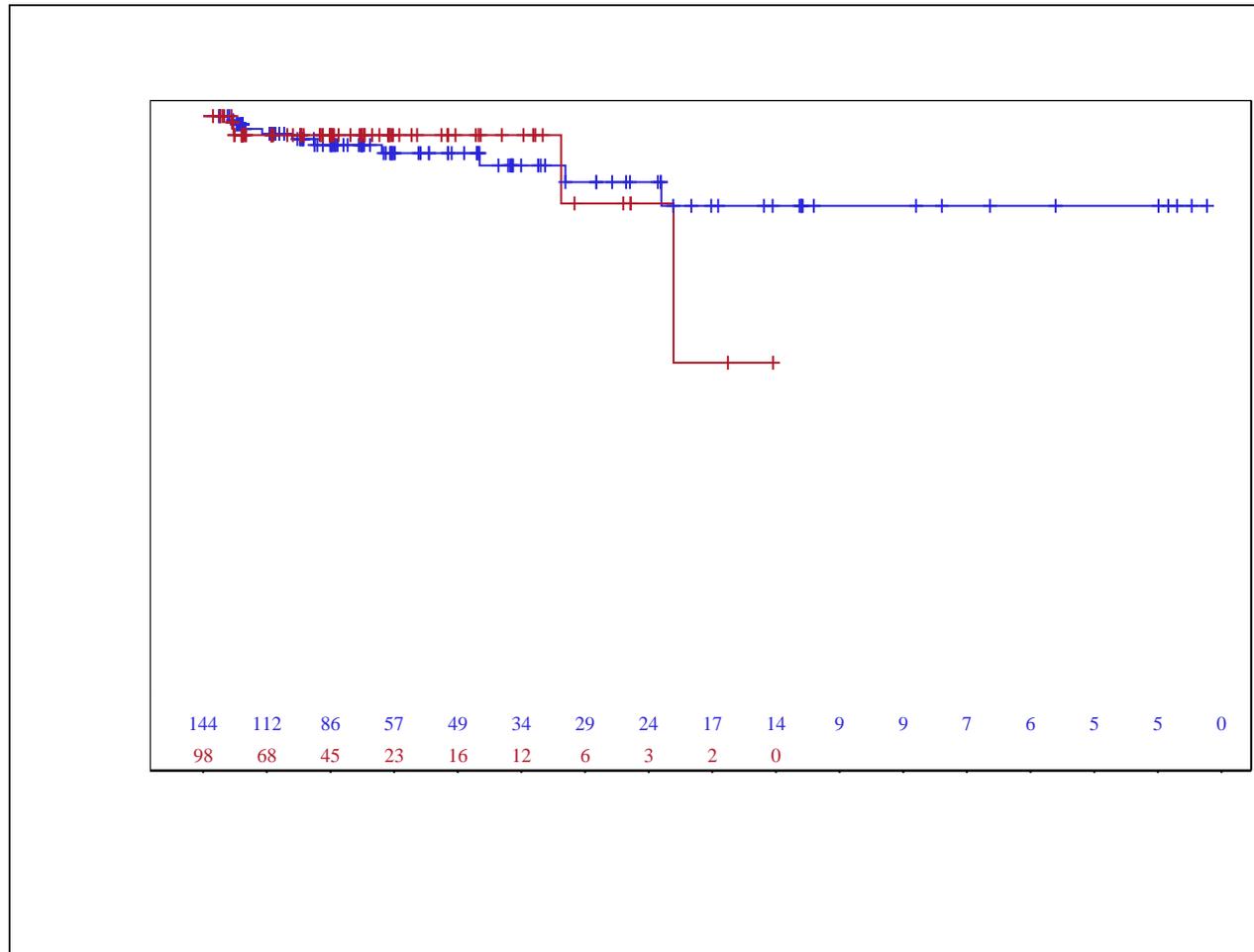
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



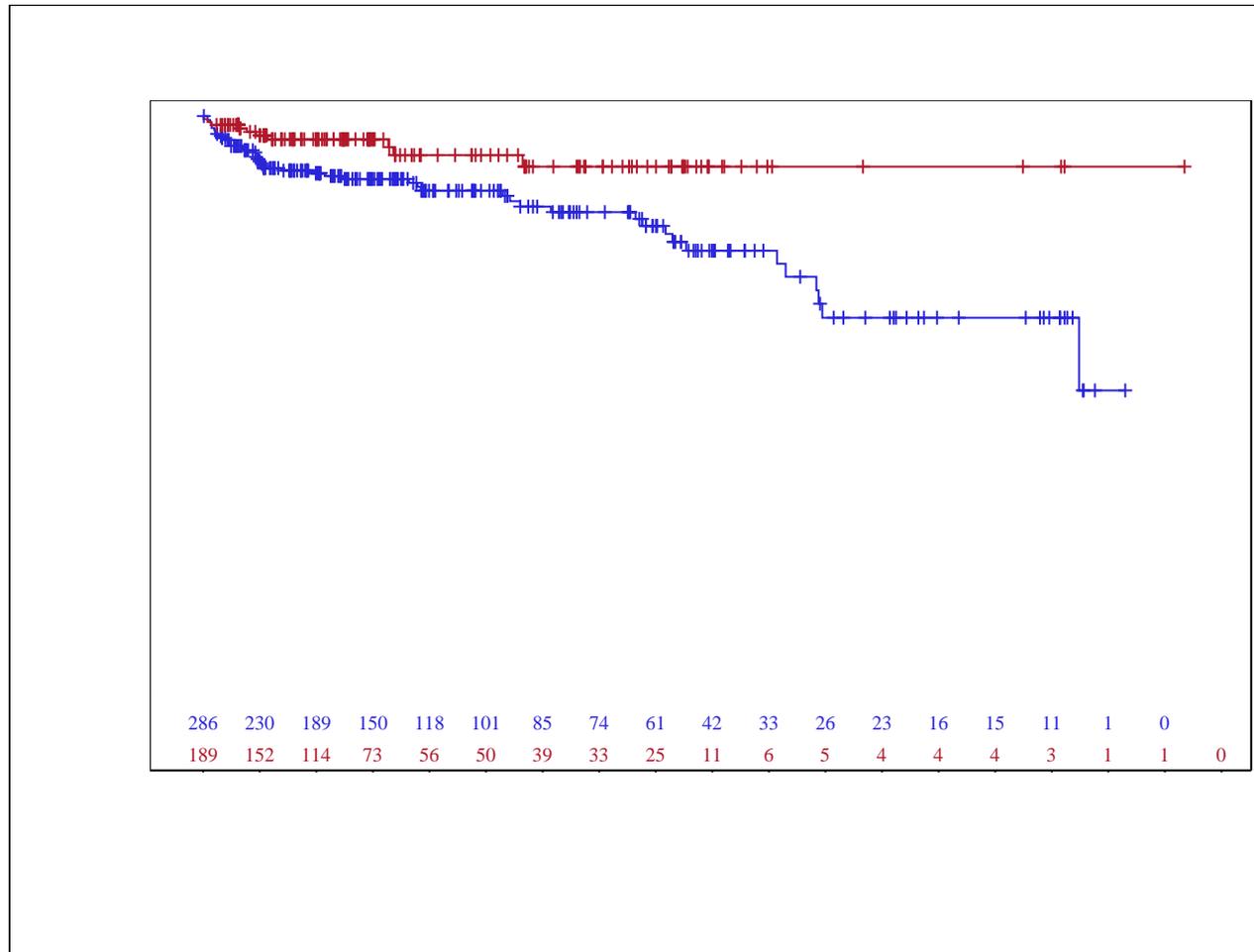
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set

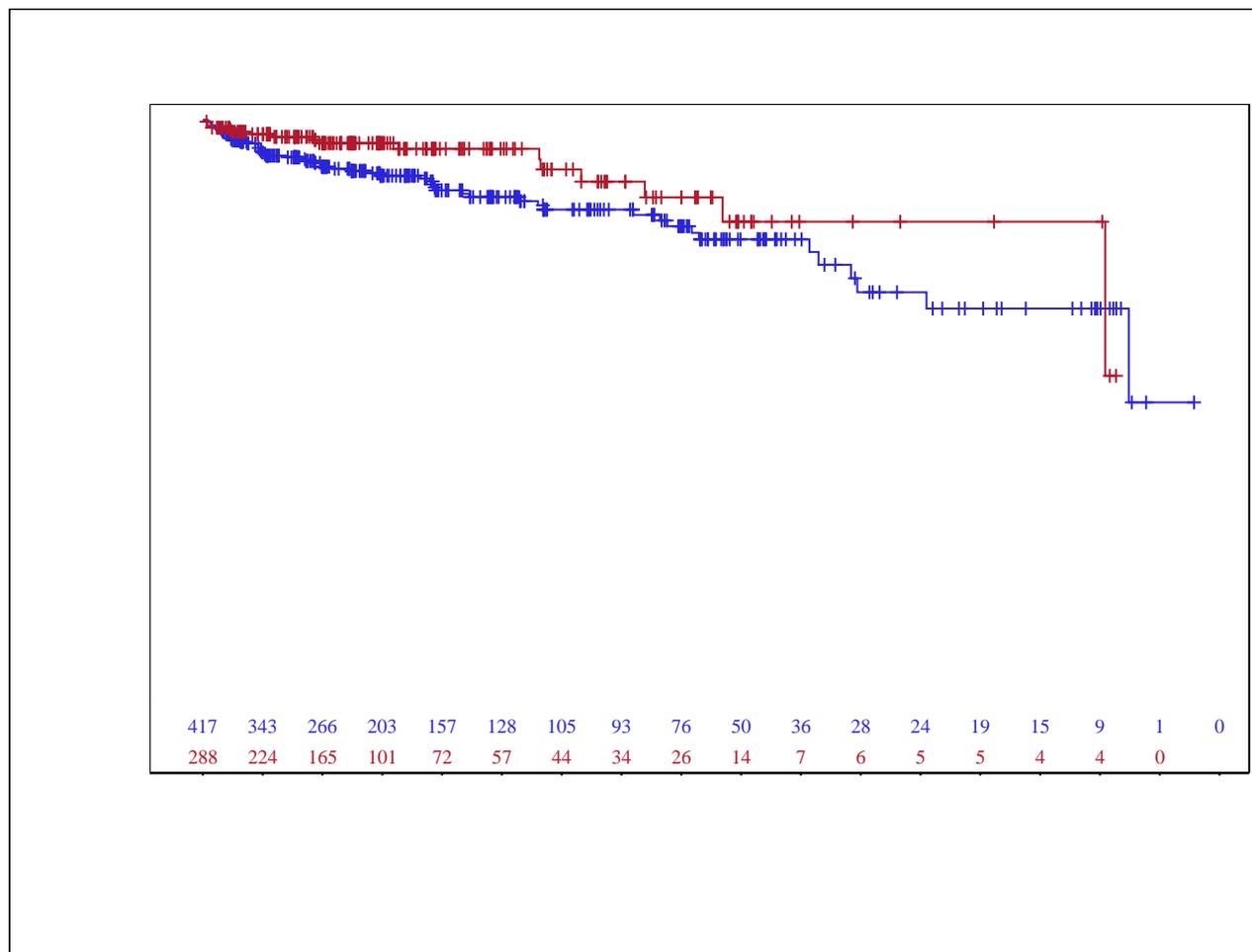


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

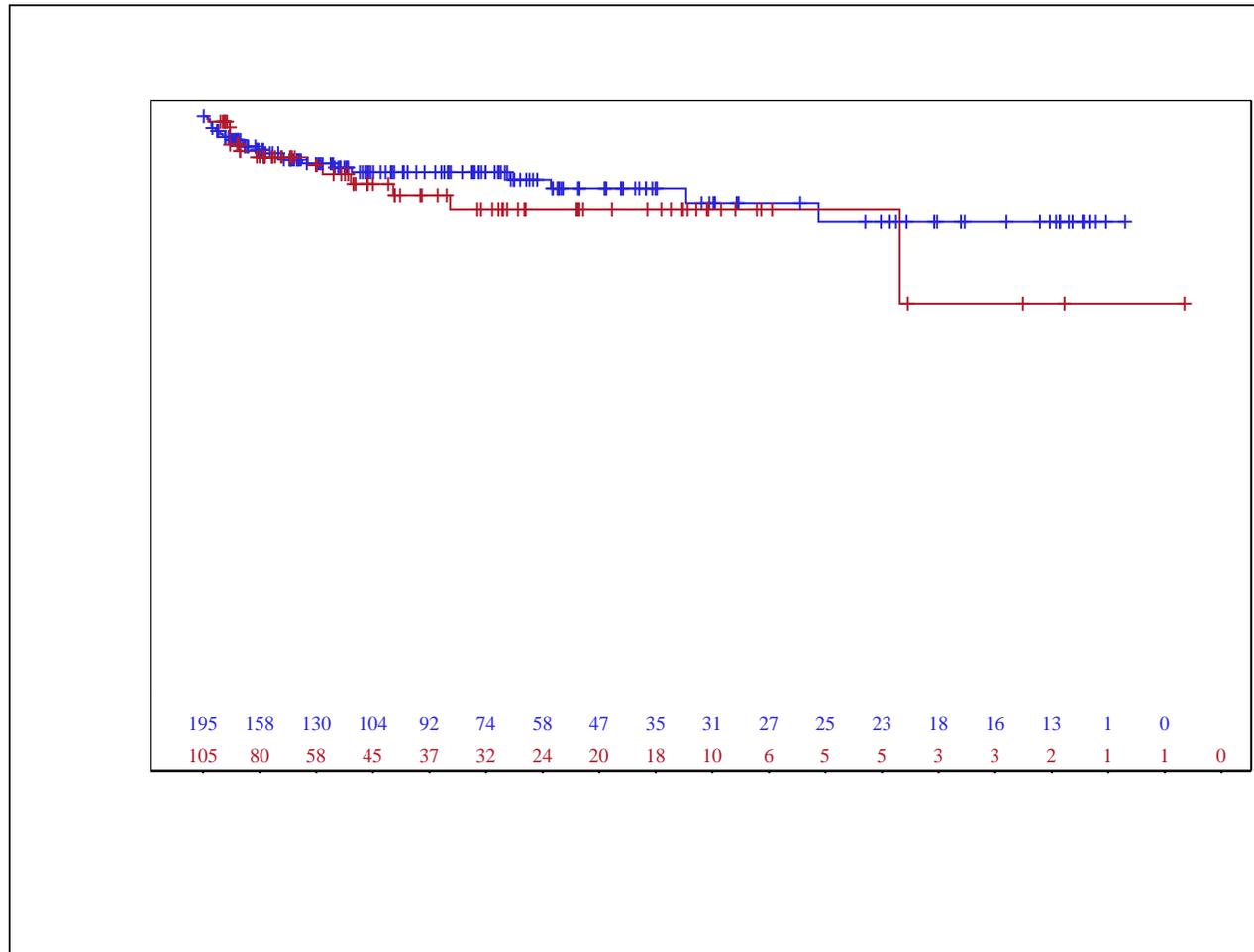
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



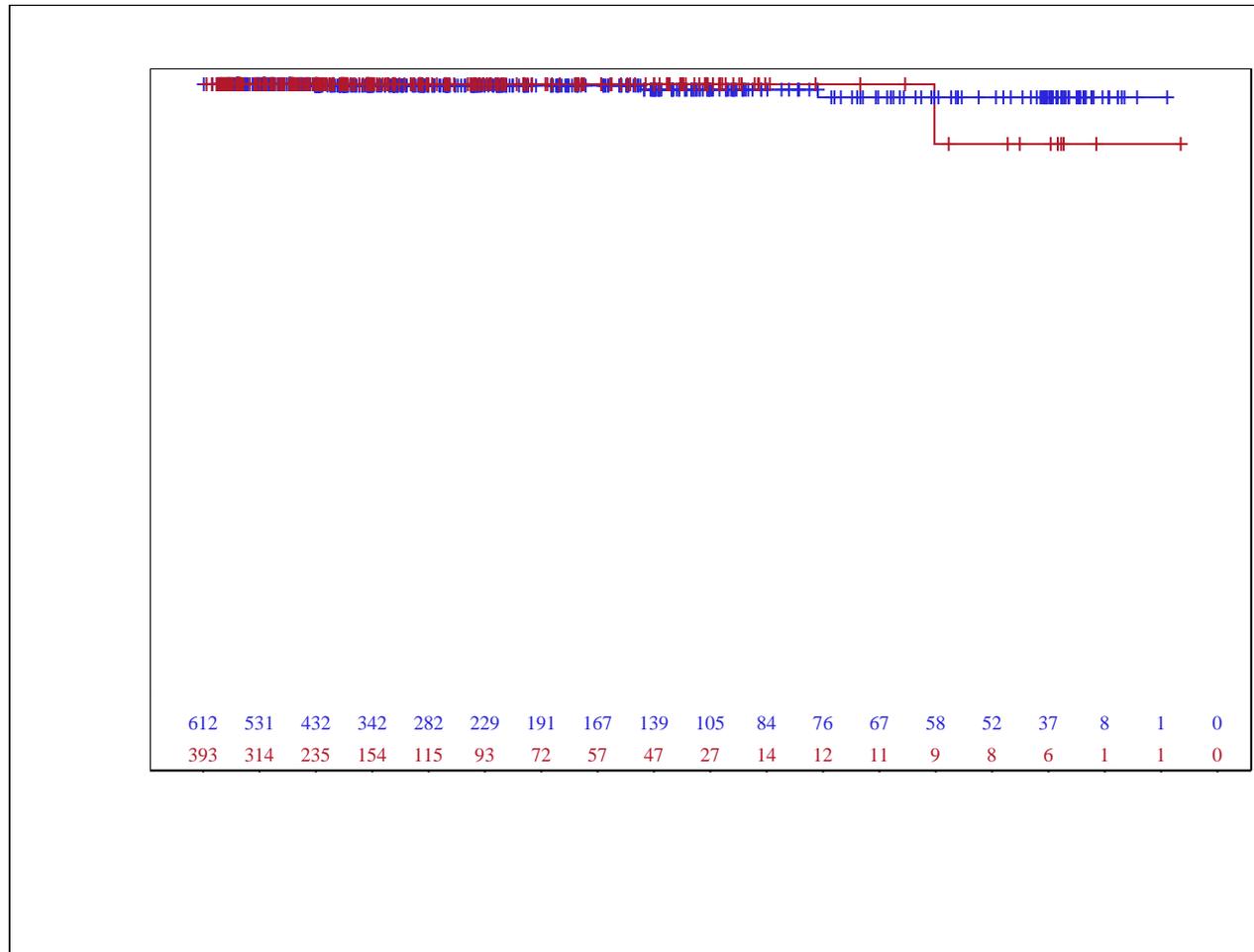
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set

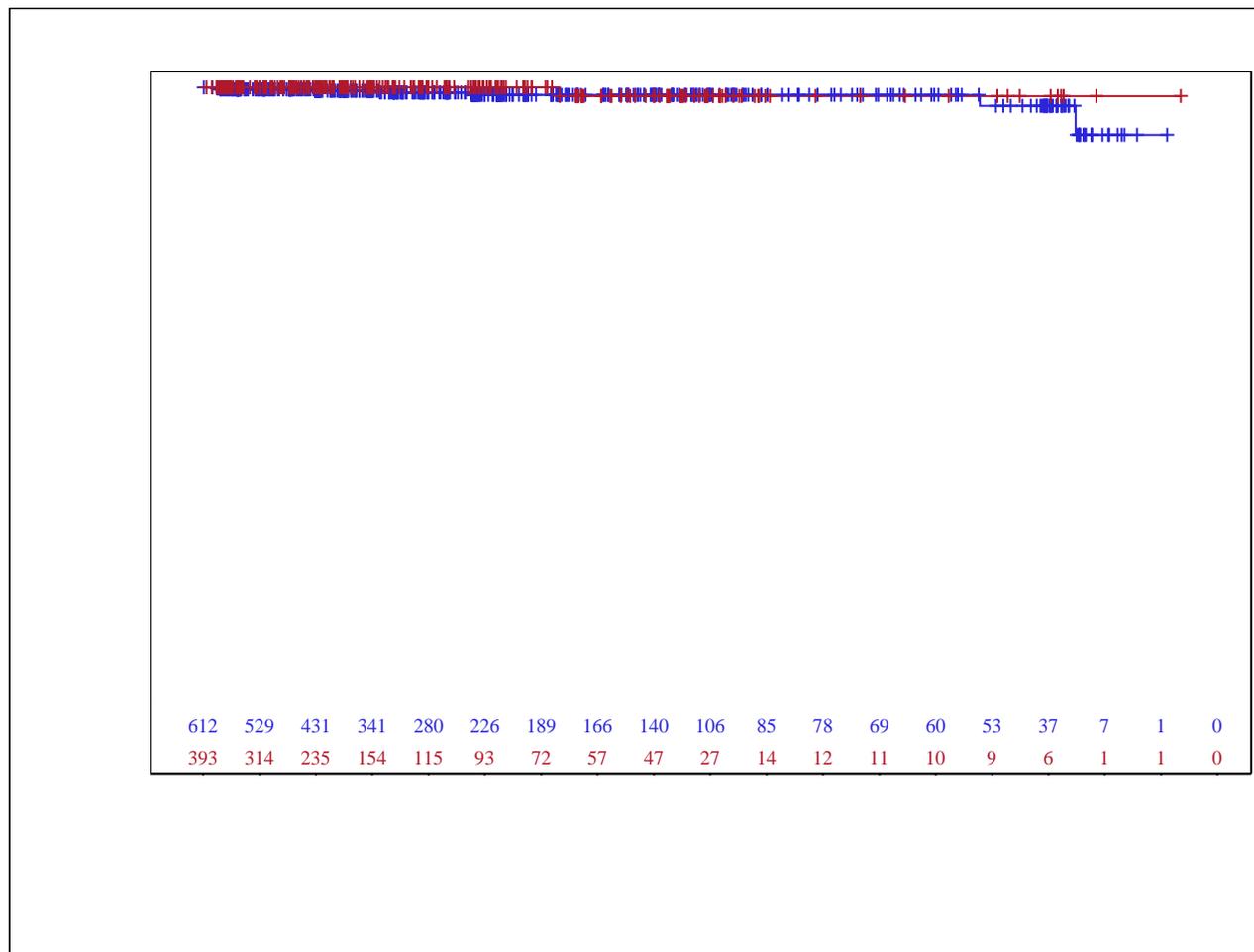


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

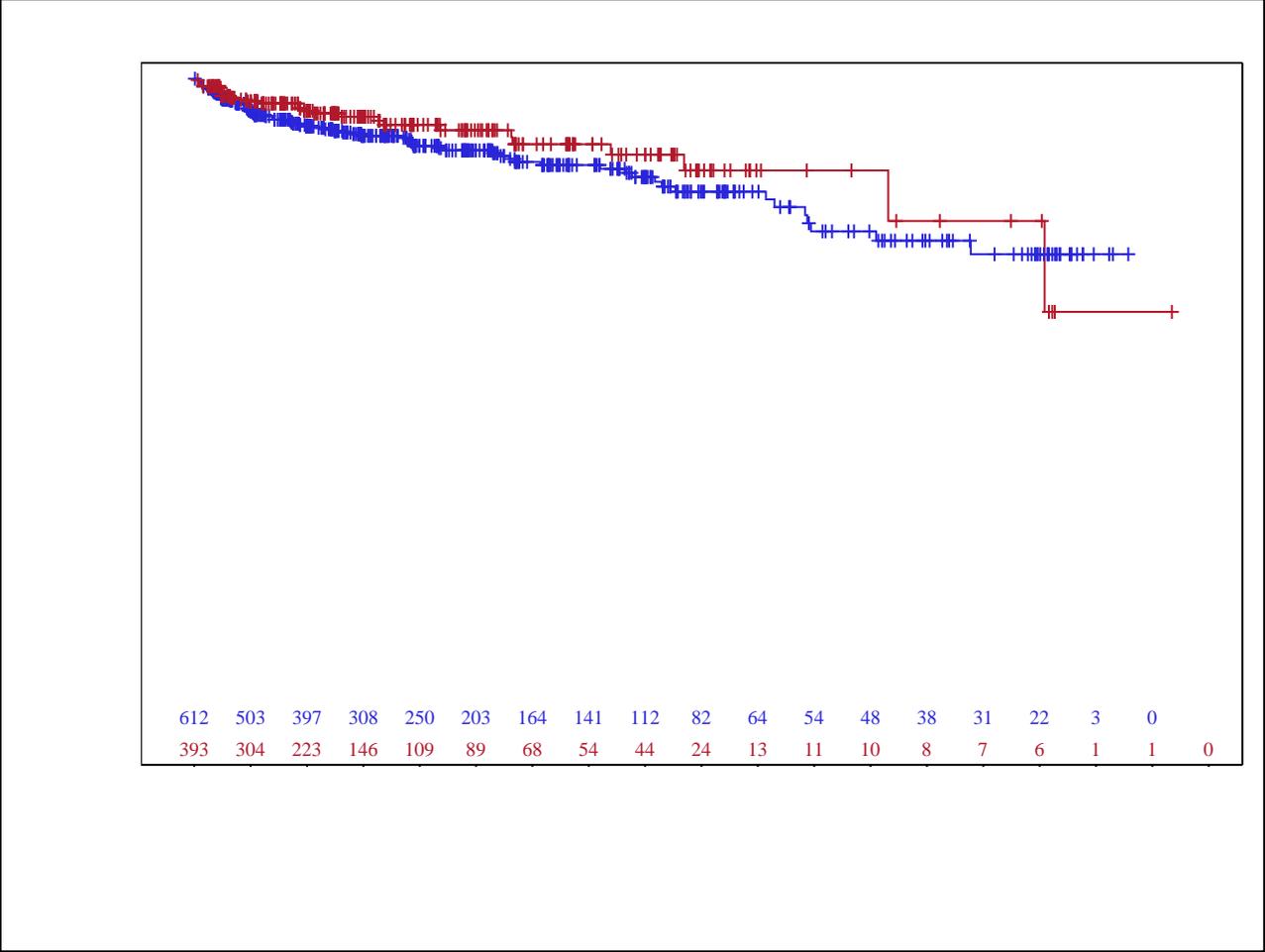
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set

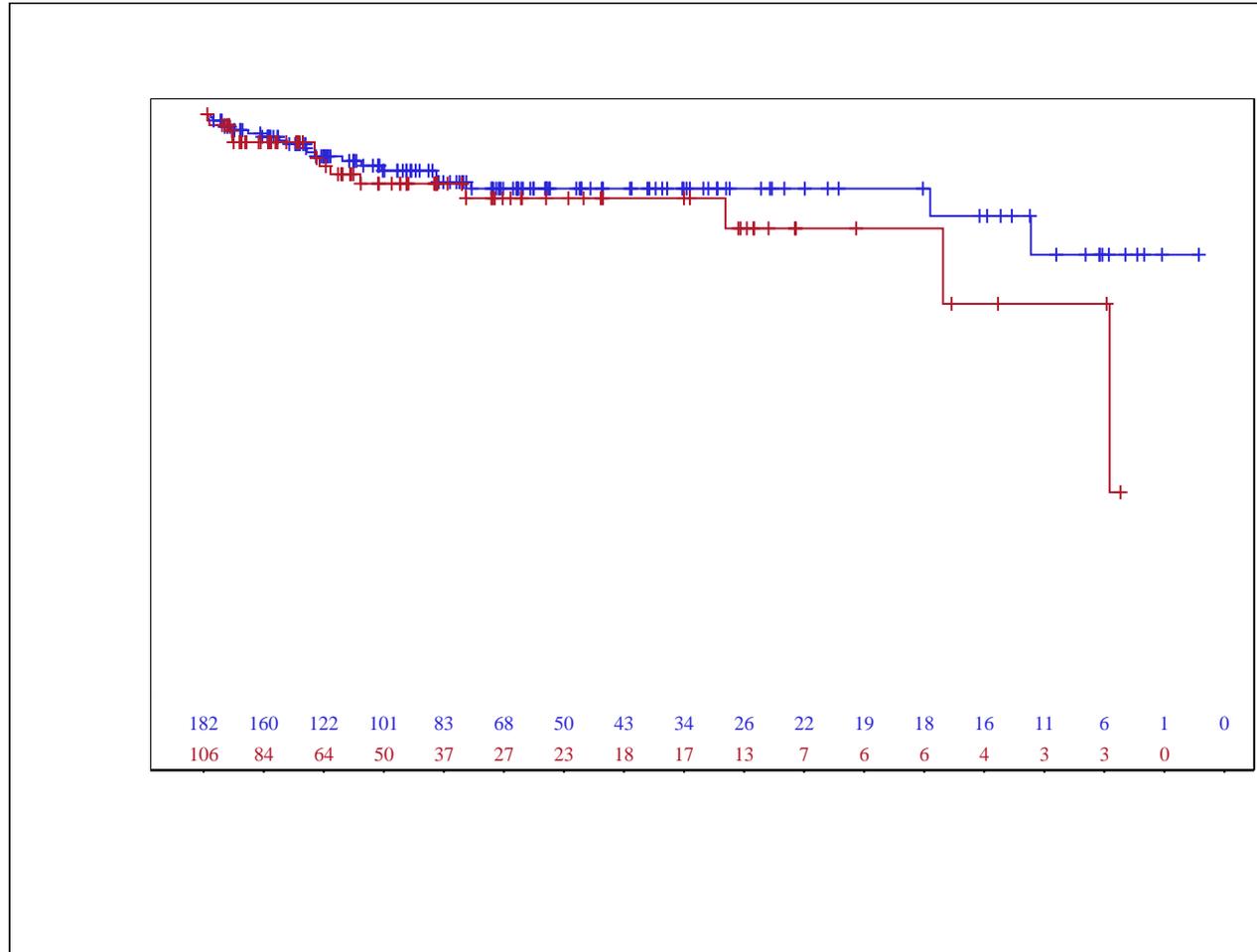


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis
 Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

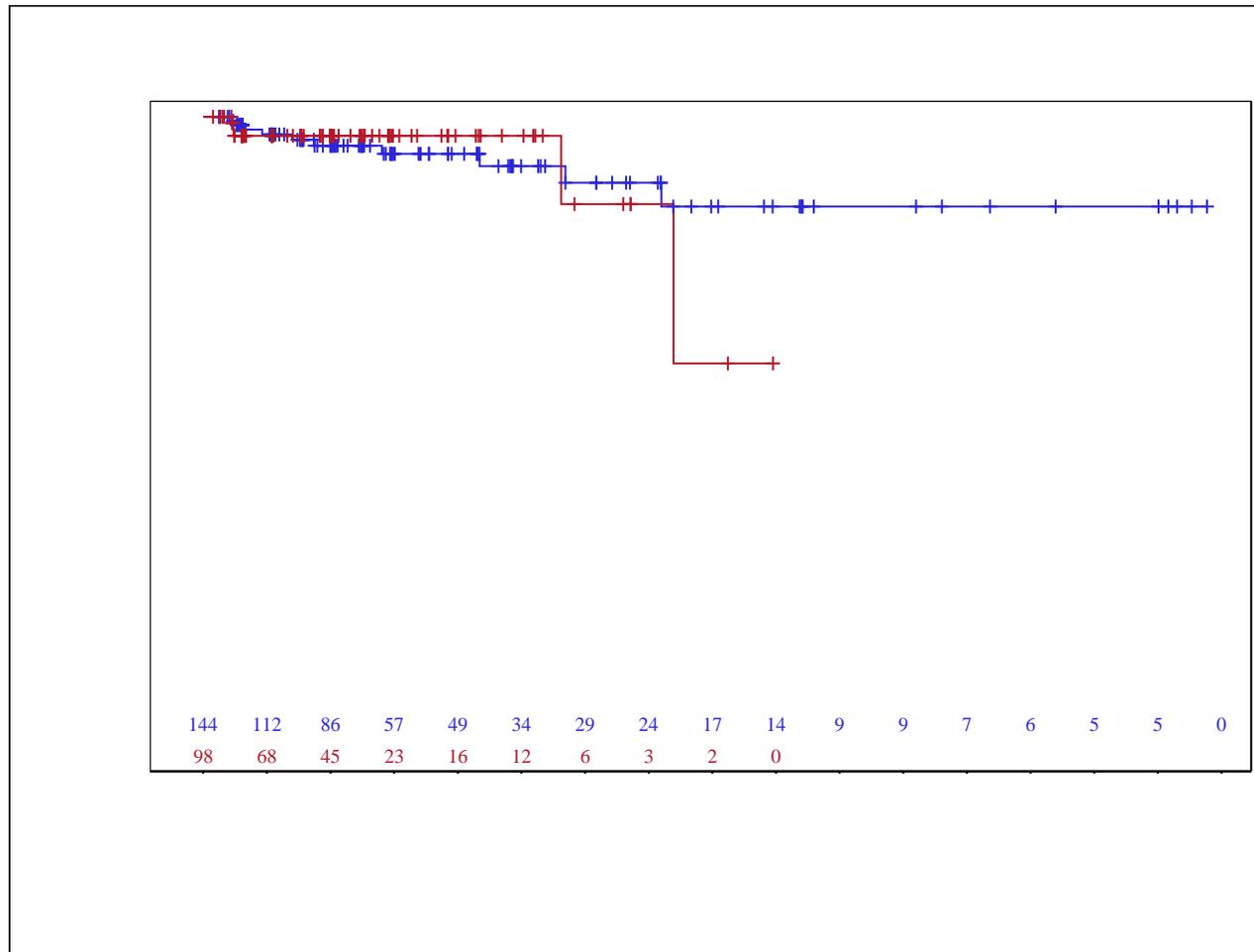
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



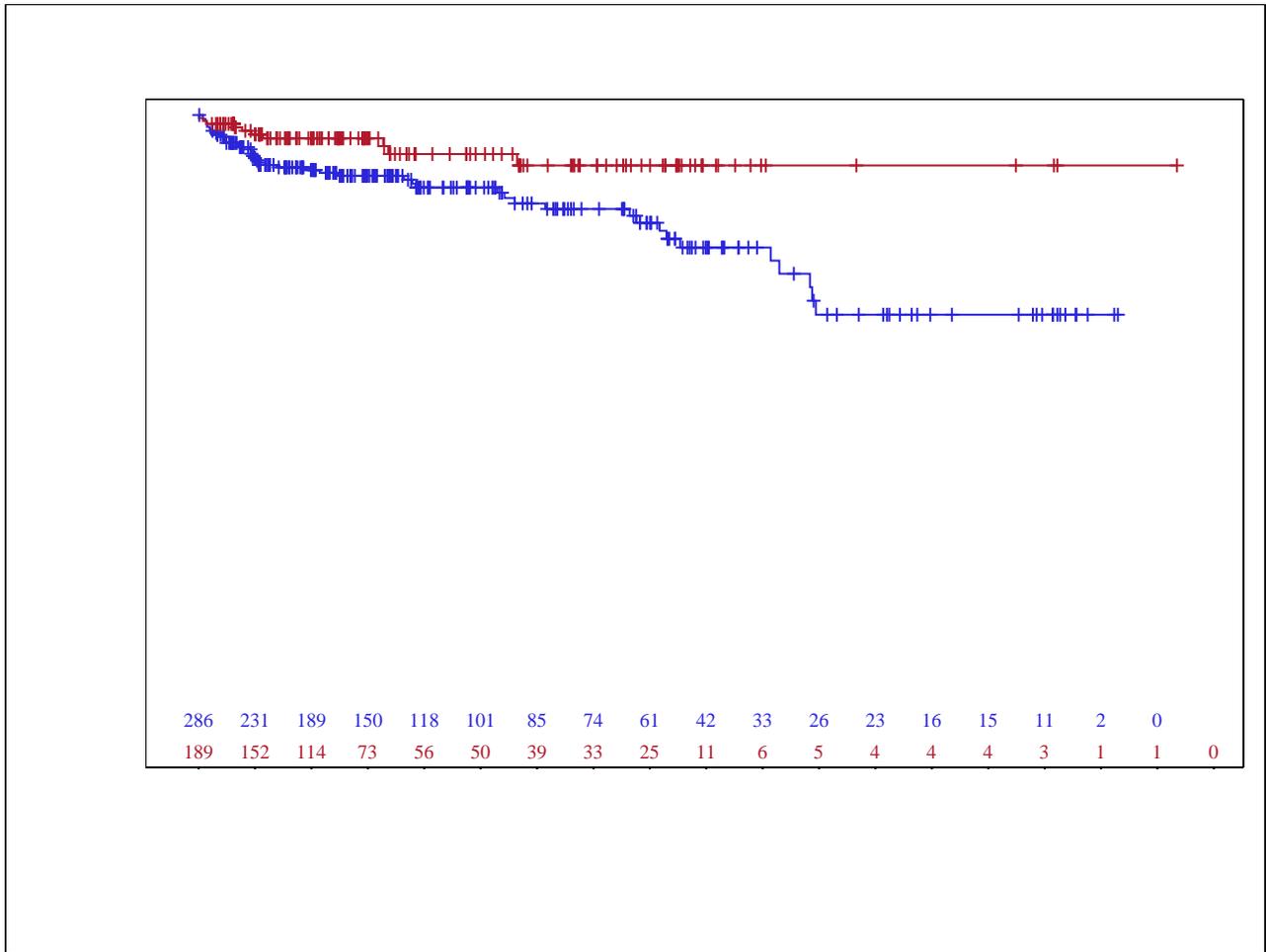
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

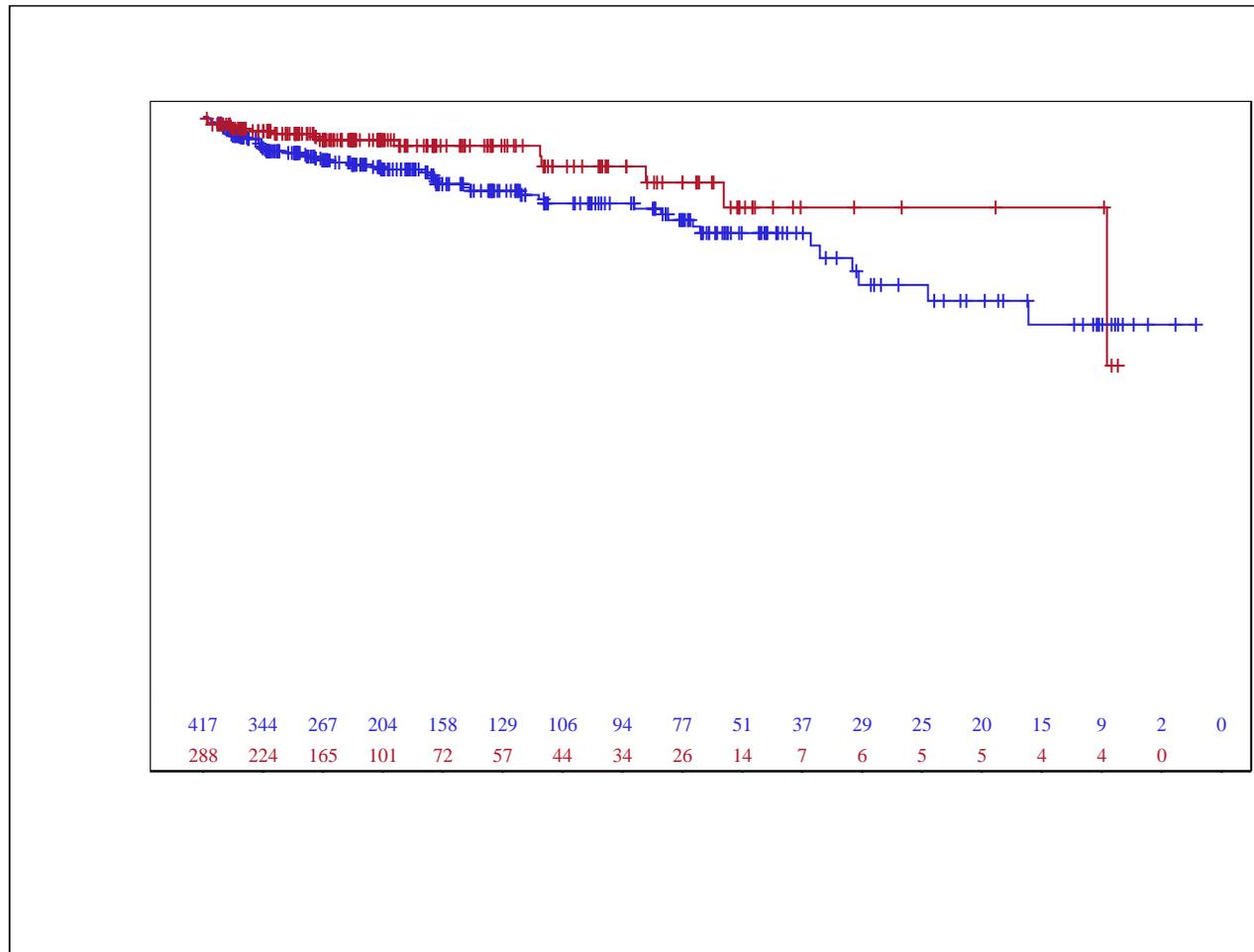
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

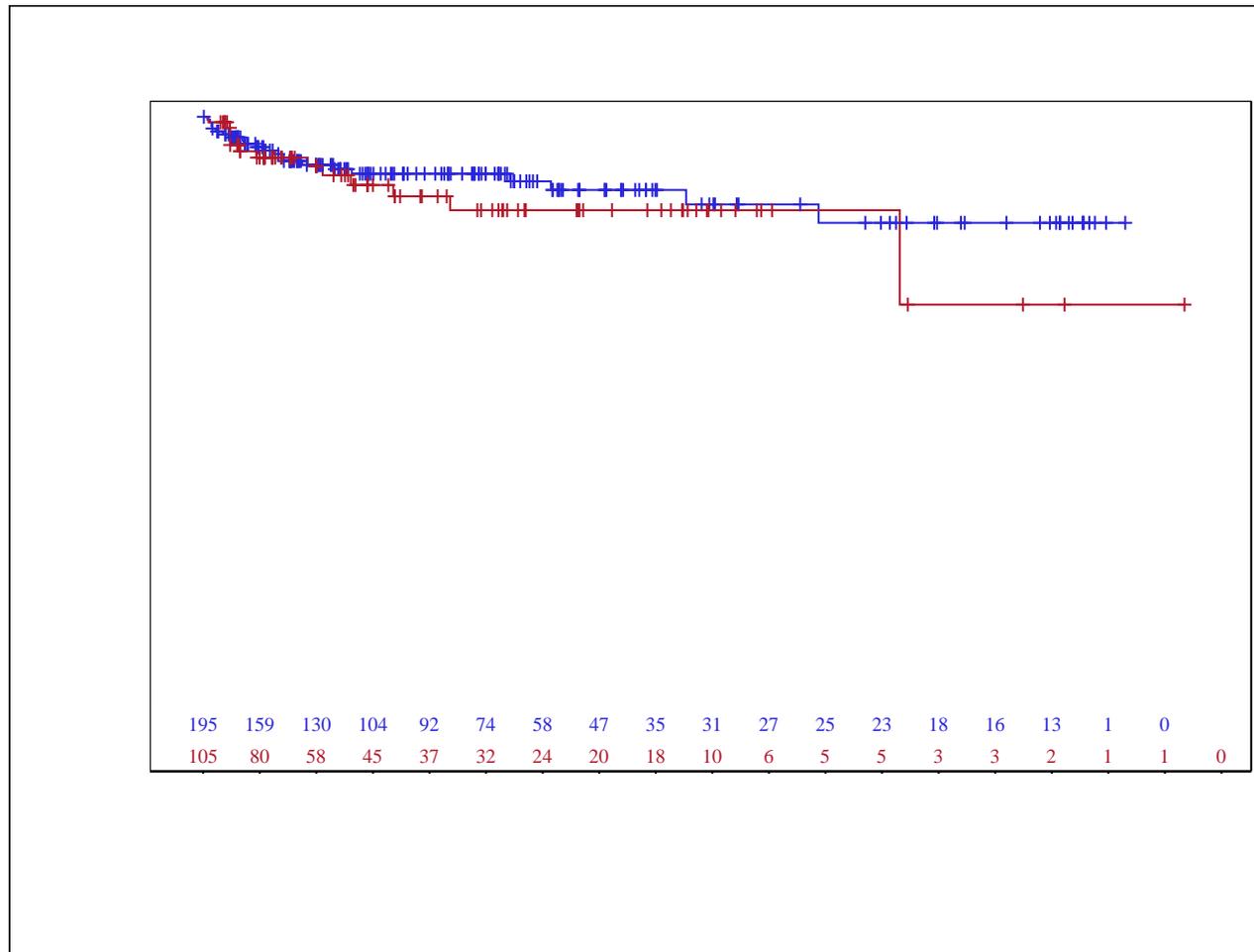
Pfizer Inc

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Lens disorders (SMQ)

Safety Analysis Set



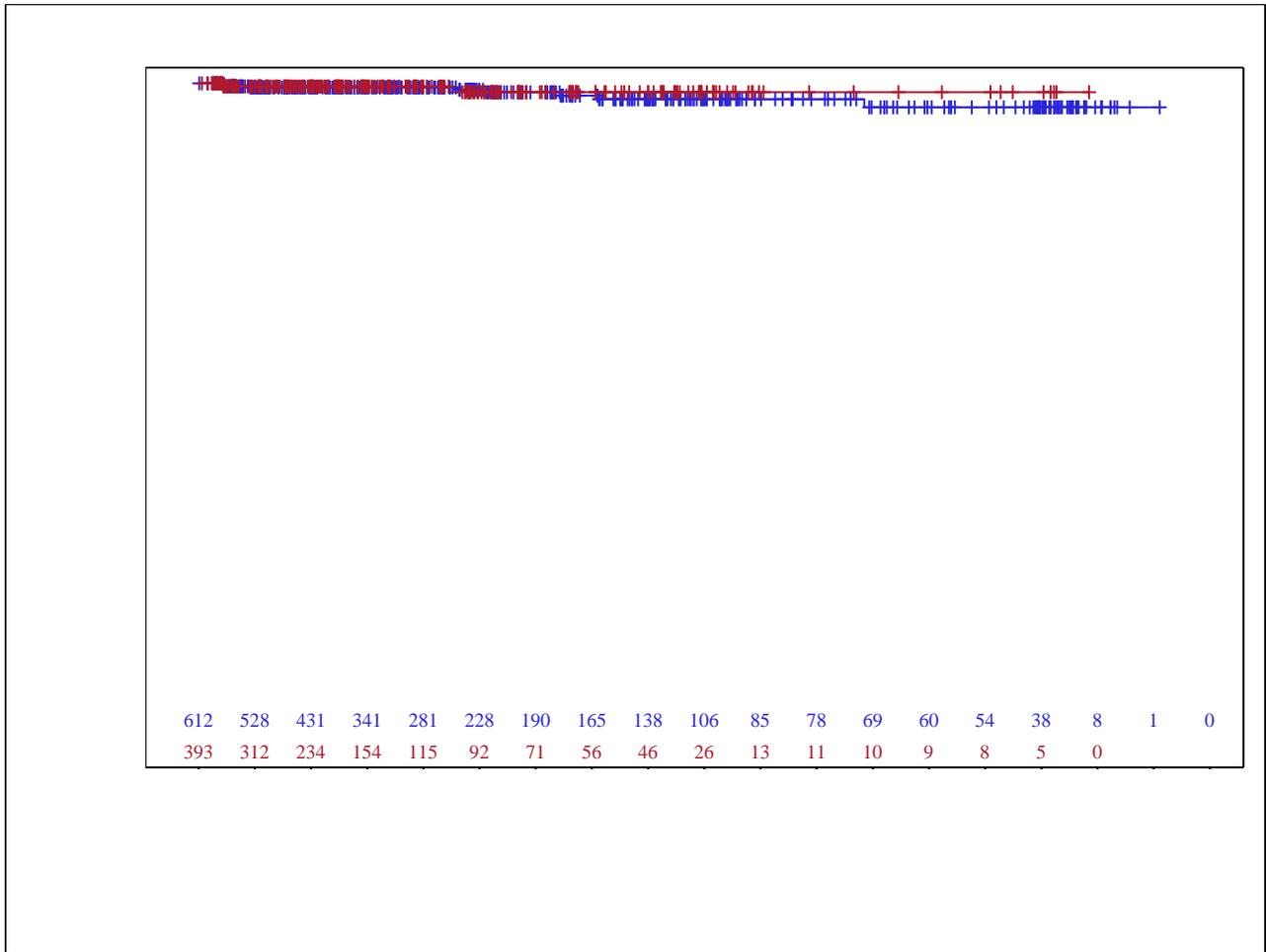
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



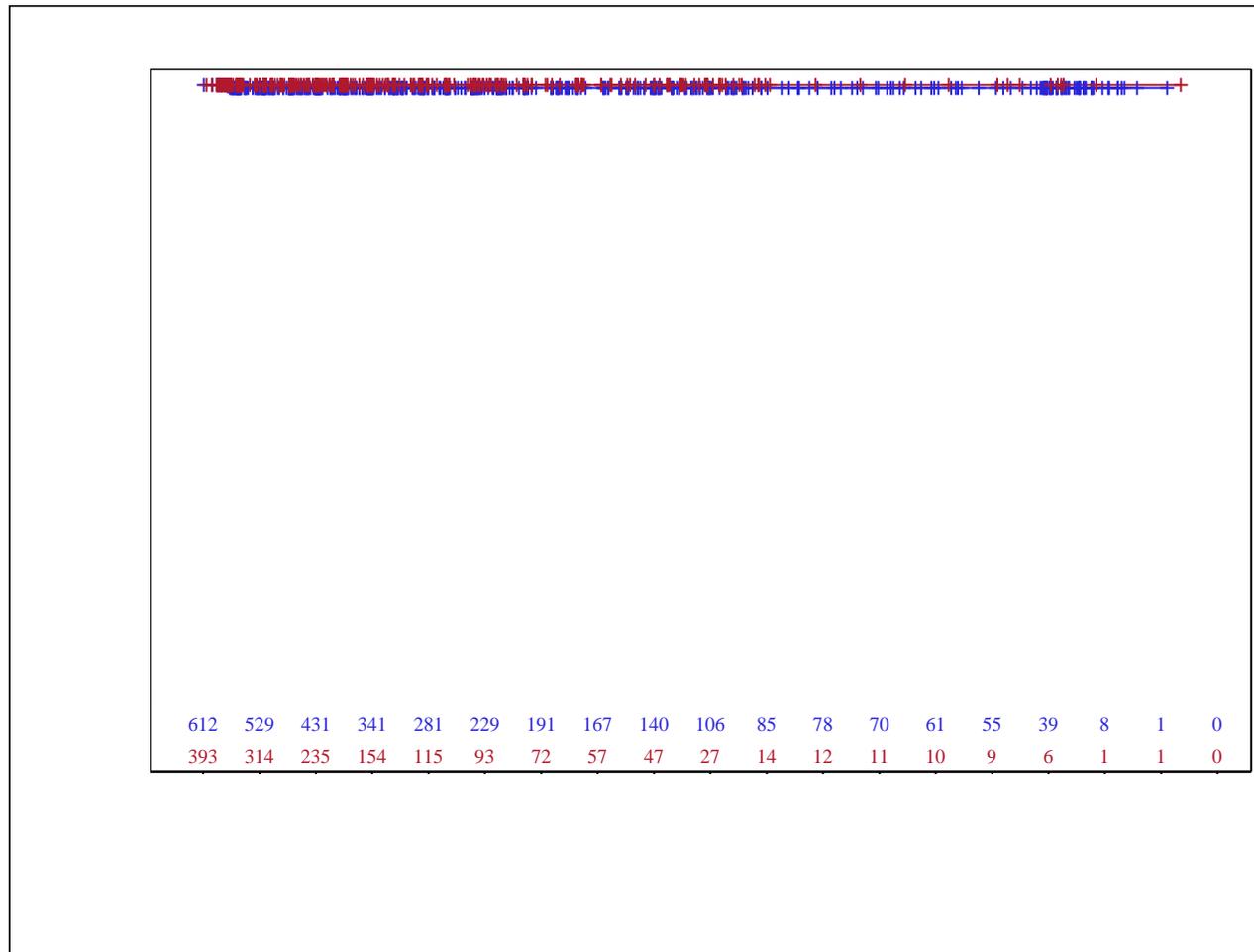
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



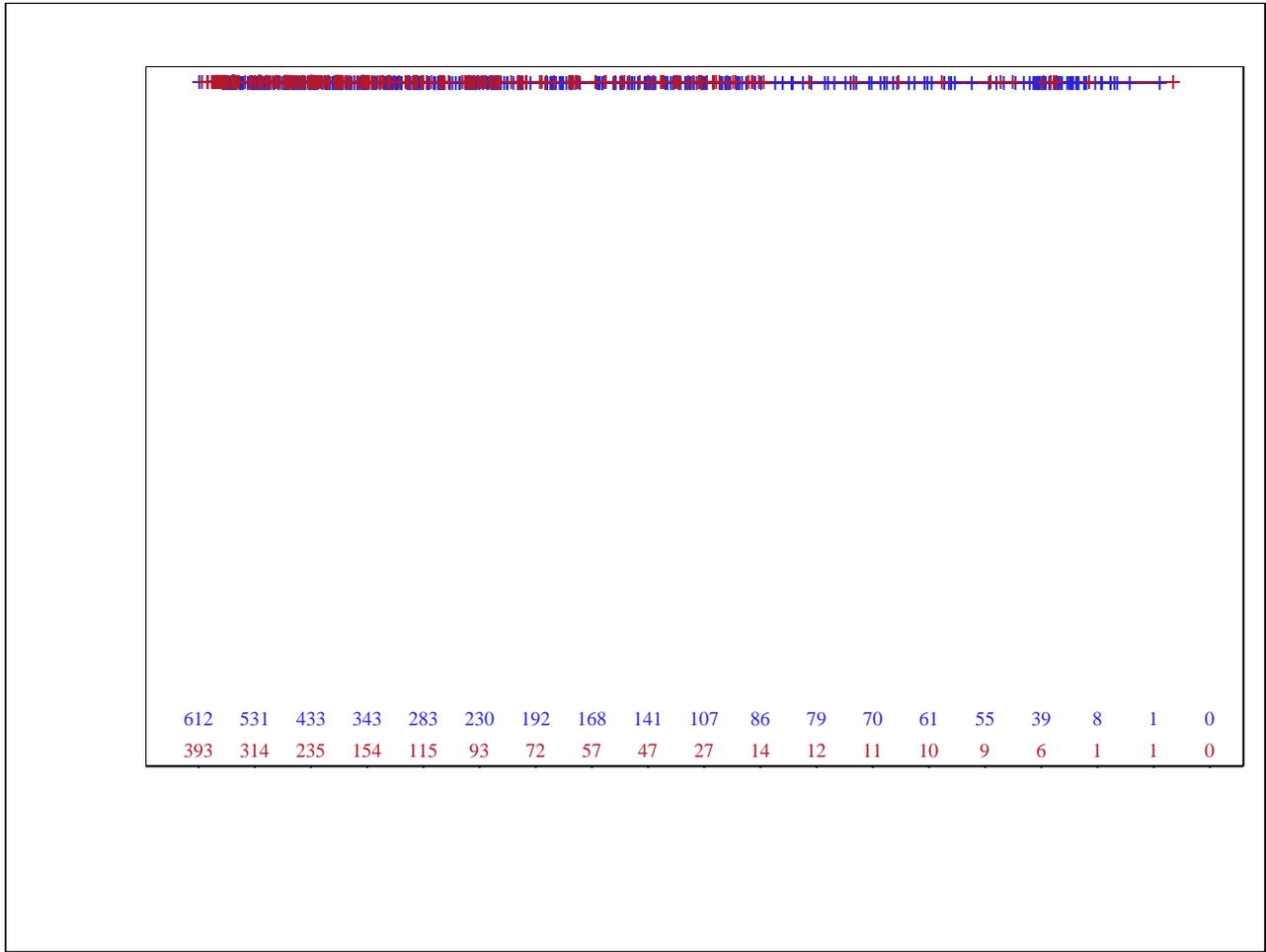
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



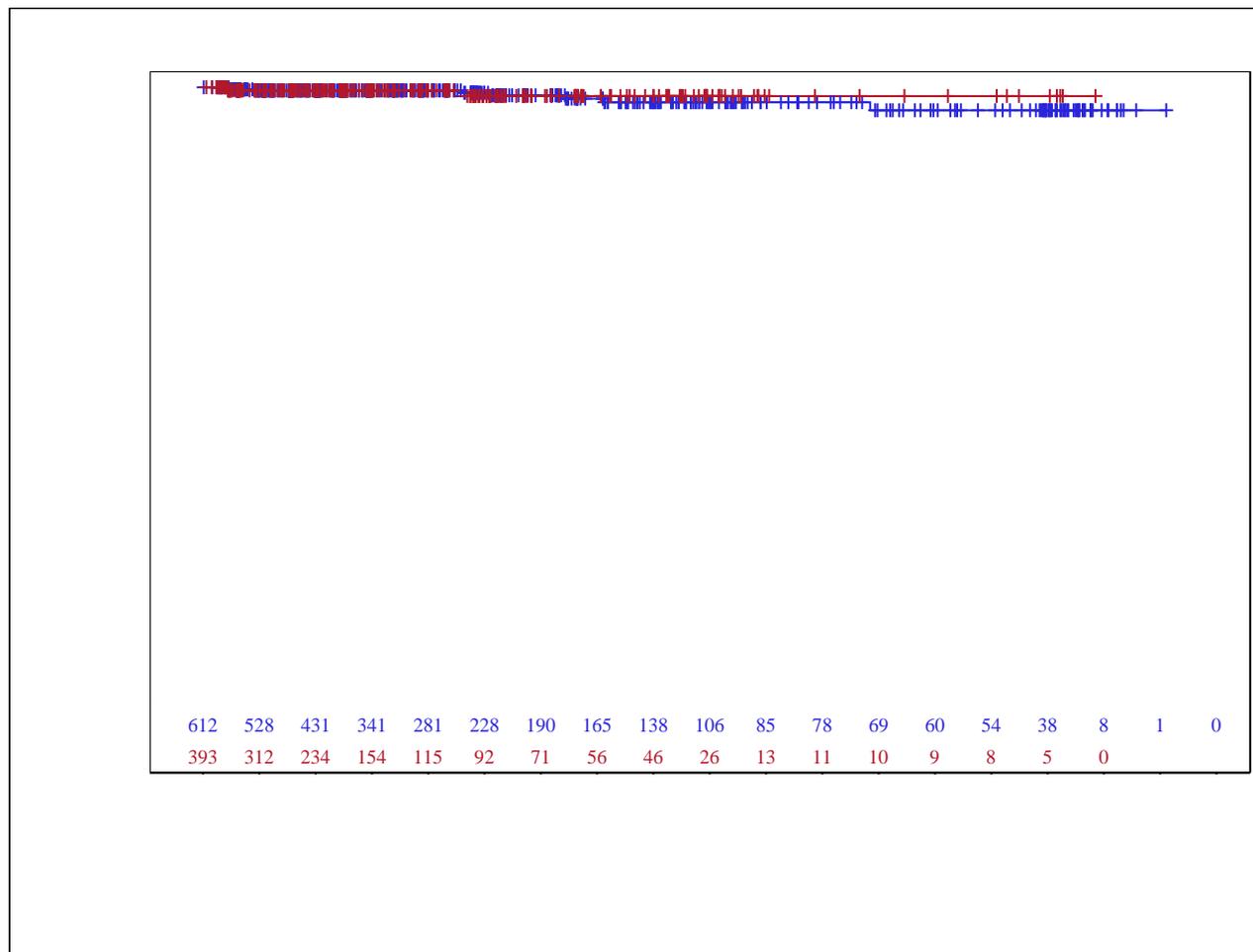
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Interstitial lung disease (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

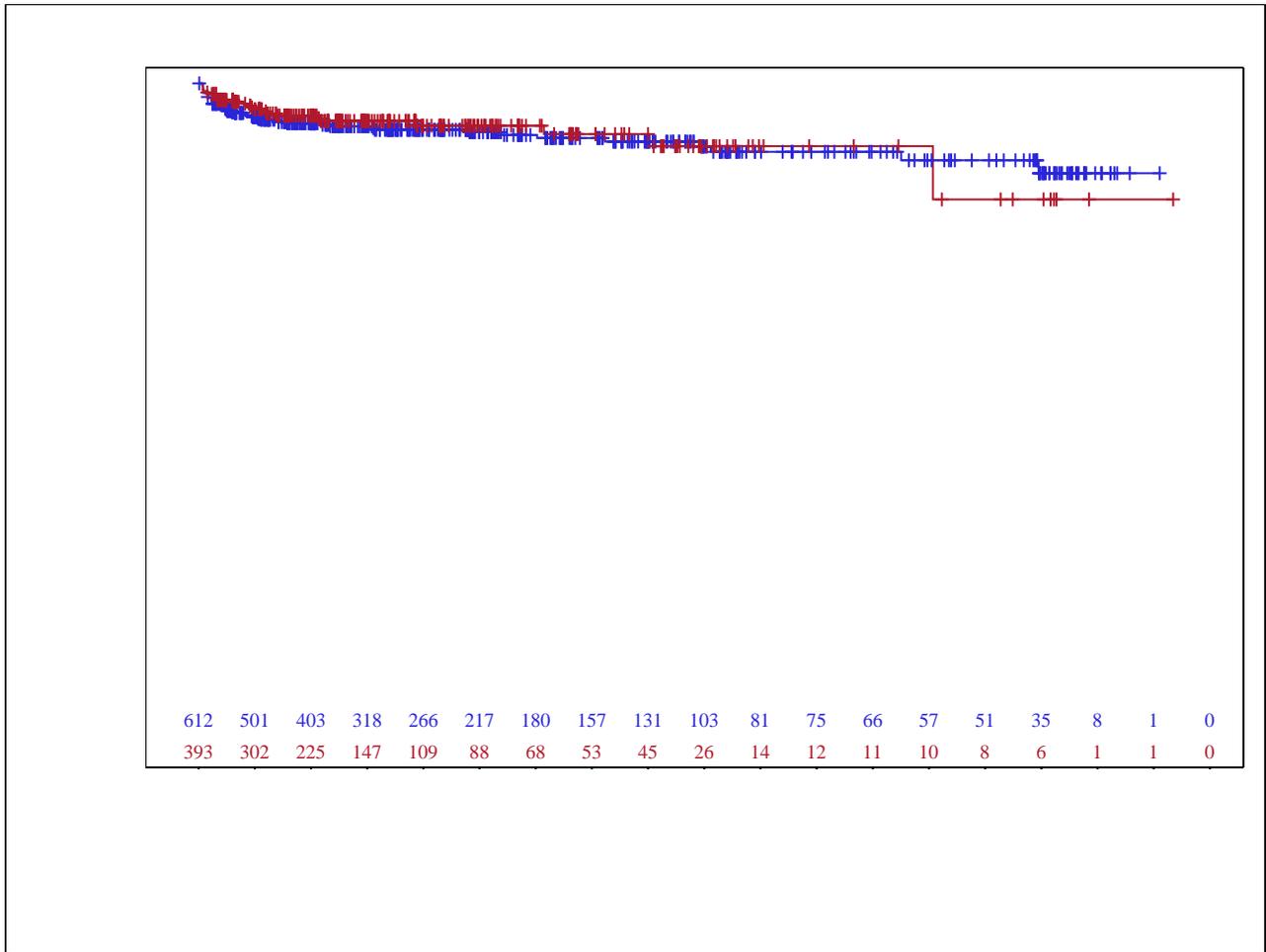
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



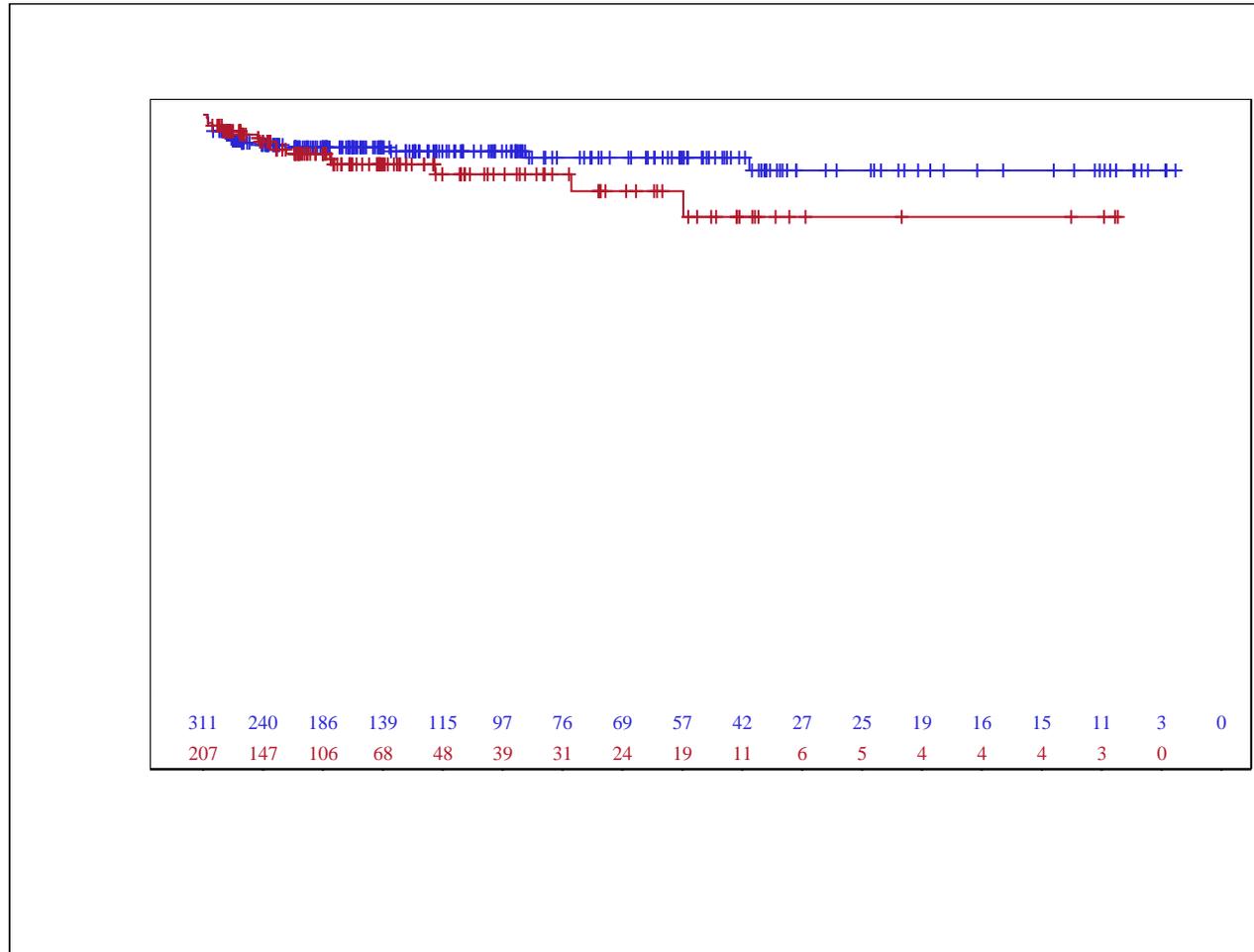
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

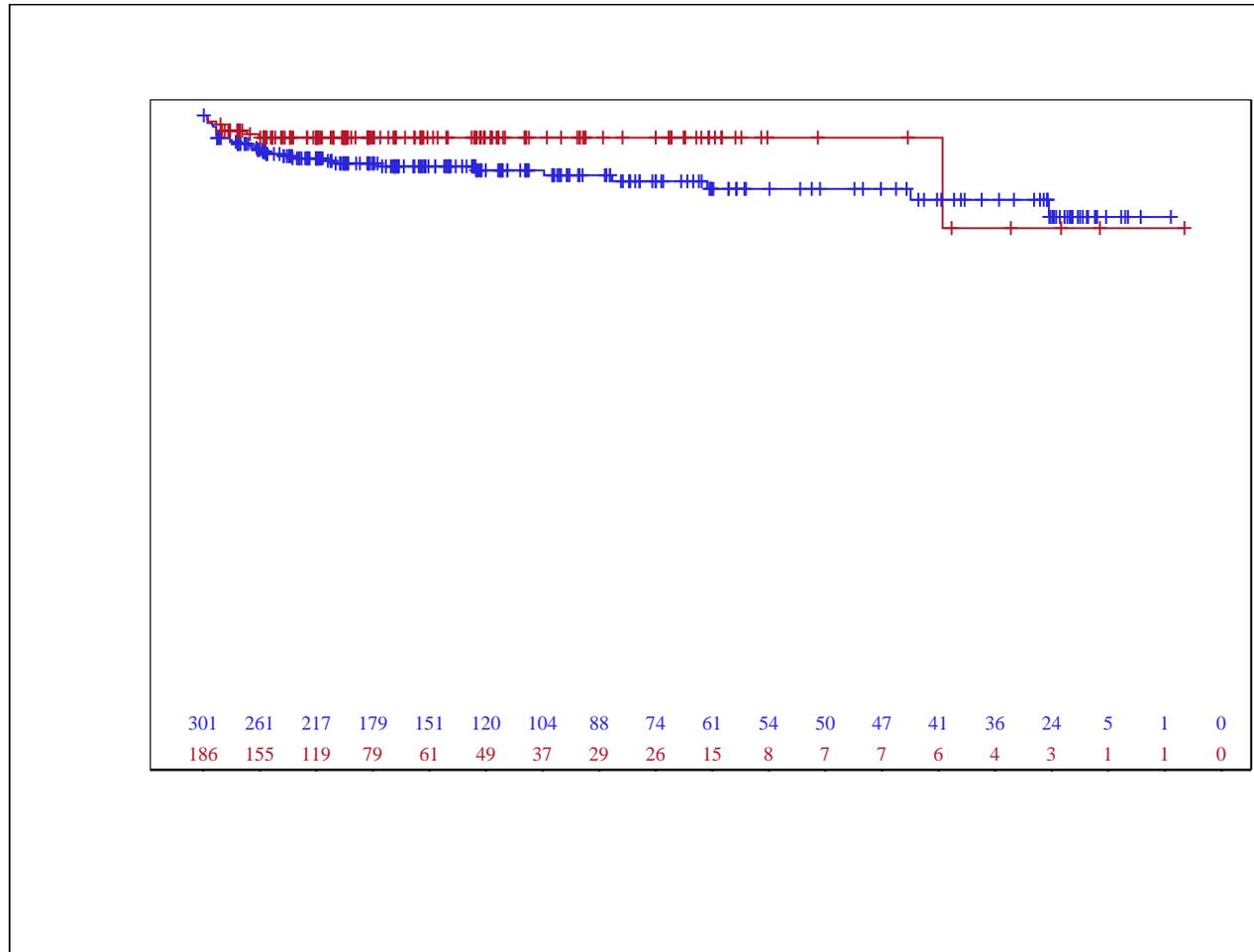
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

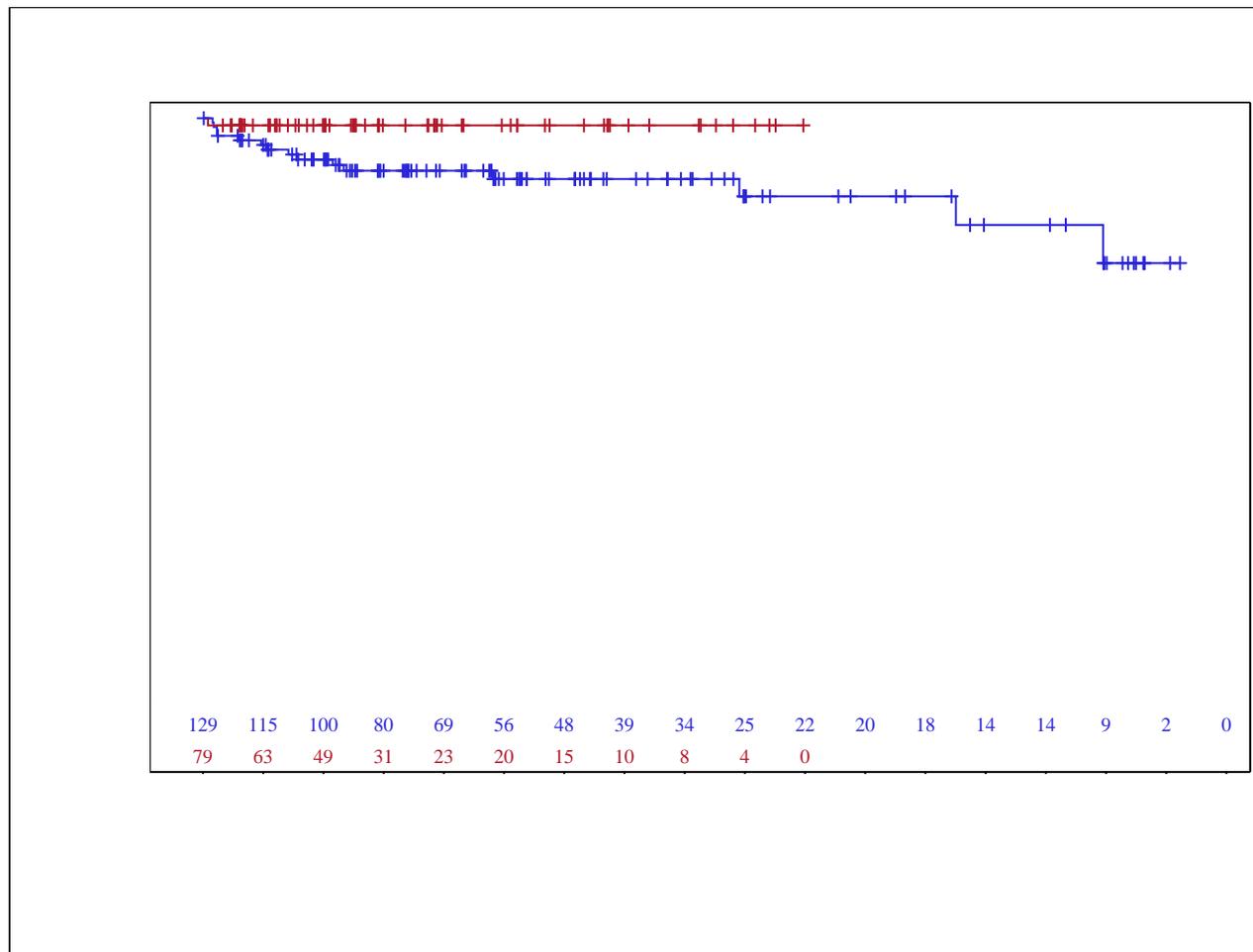
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

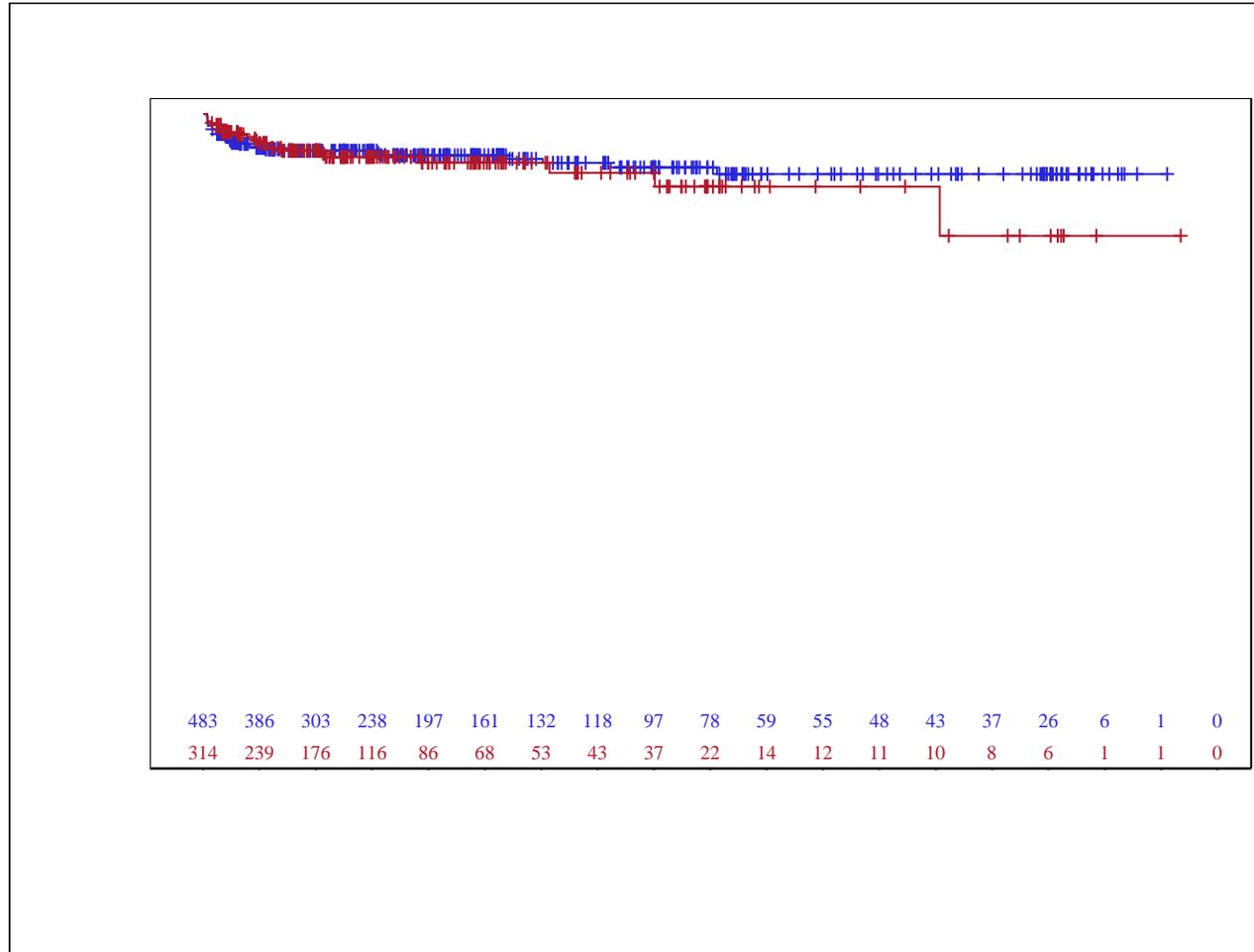
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

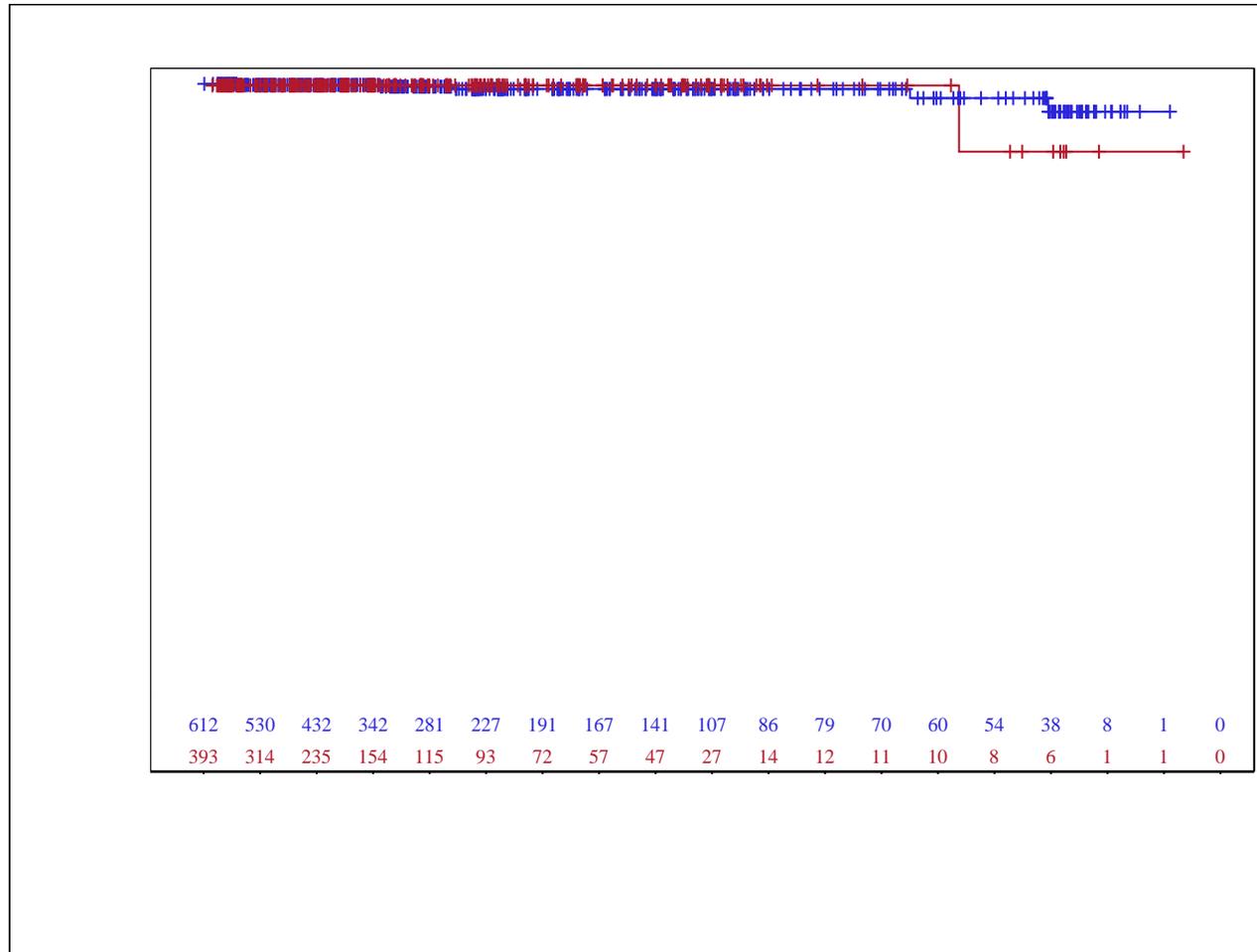
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



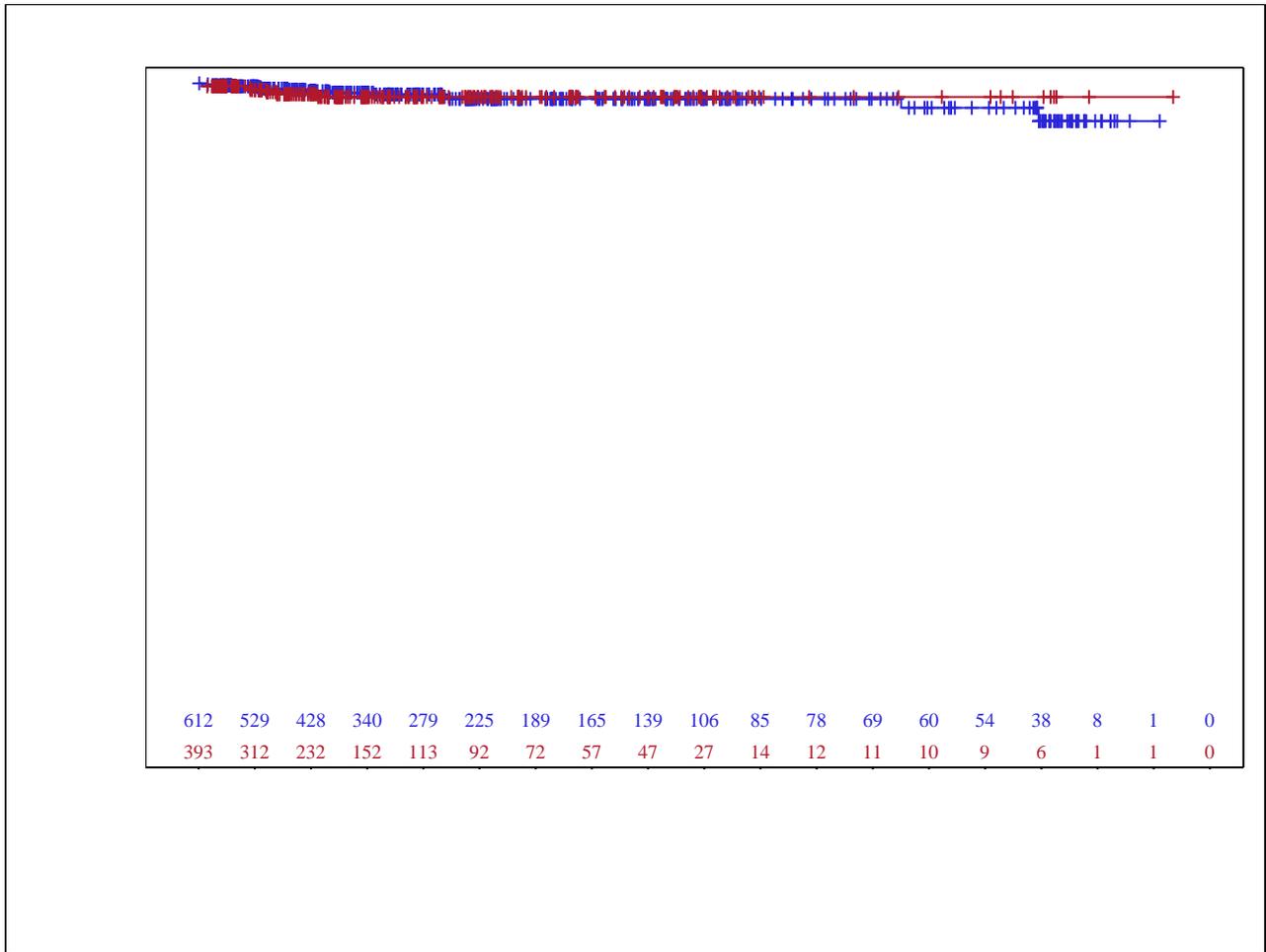
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



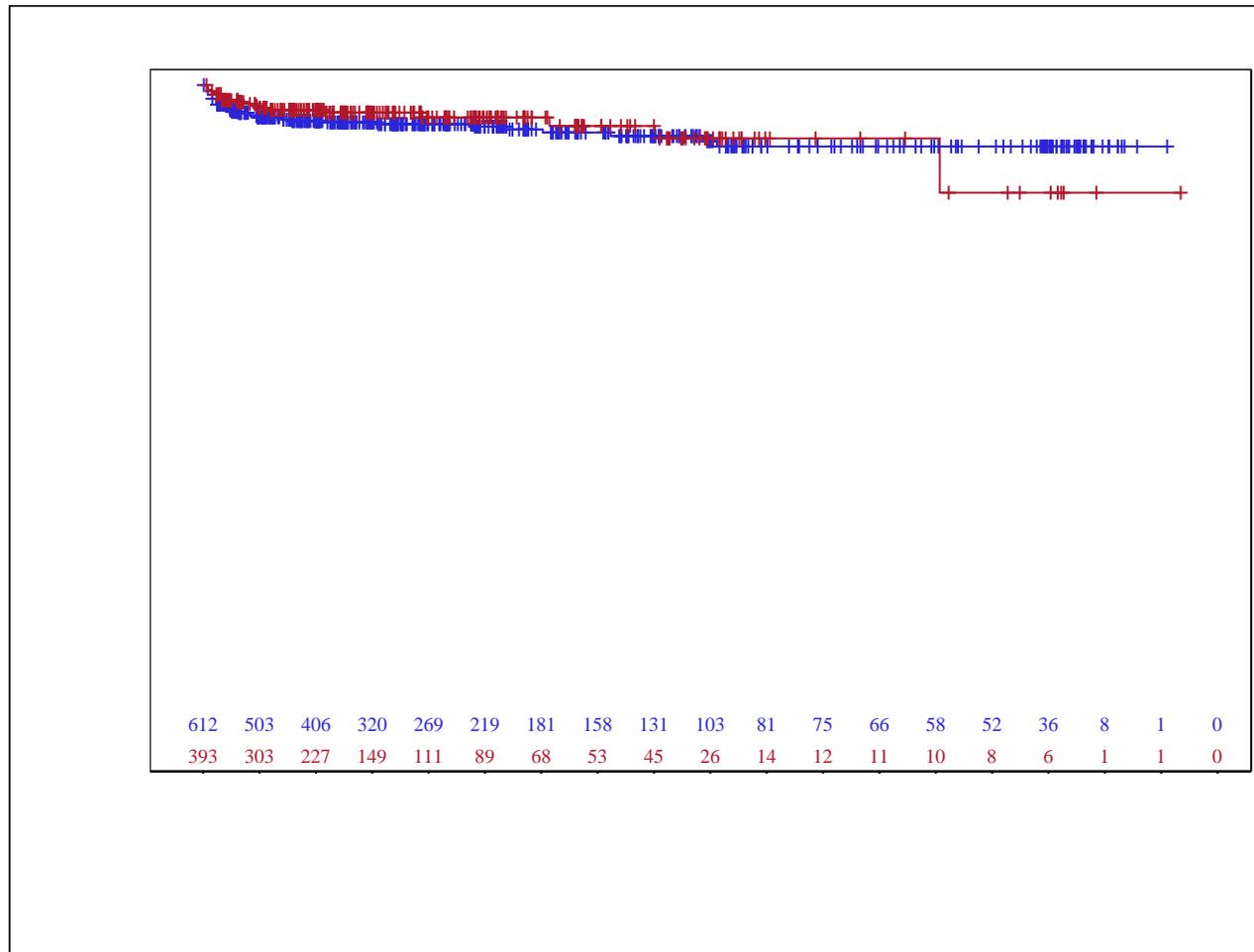
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event (CTCAE <3) of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)

Safety Analysis Set



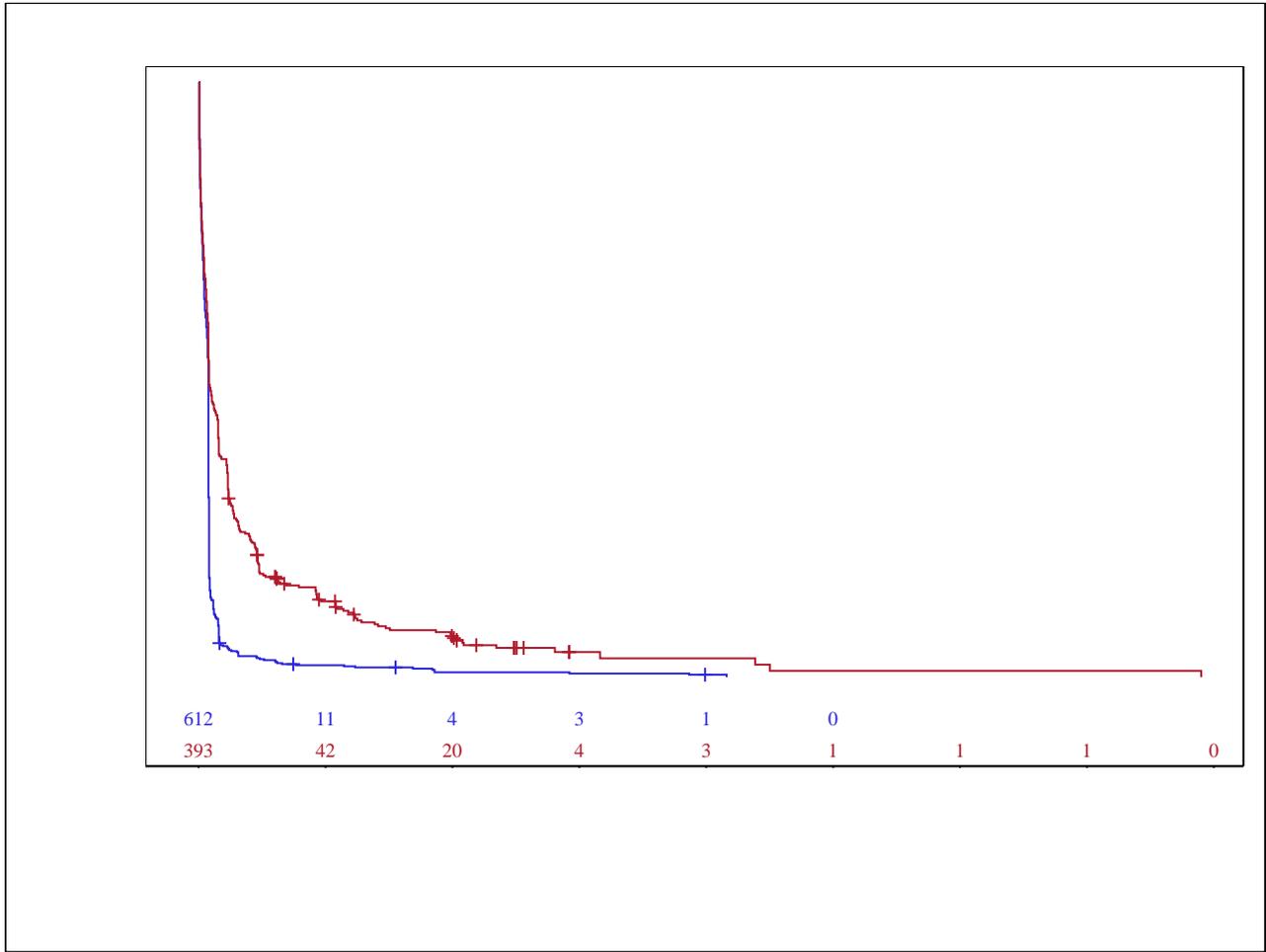
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$)

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

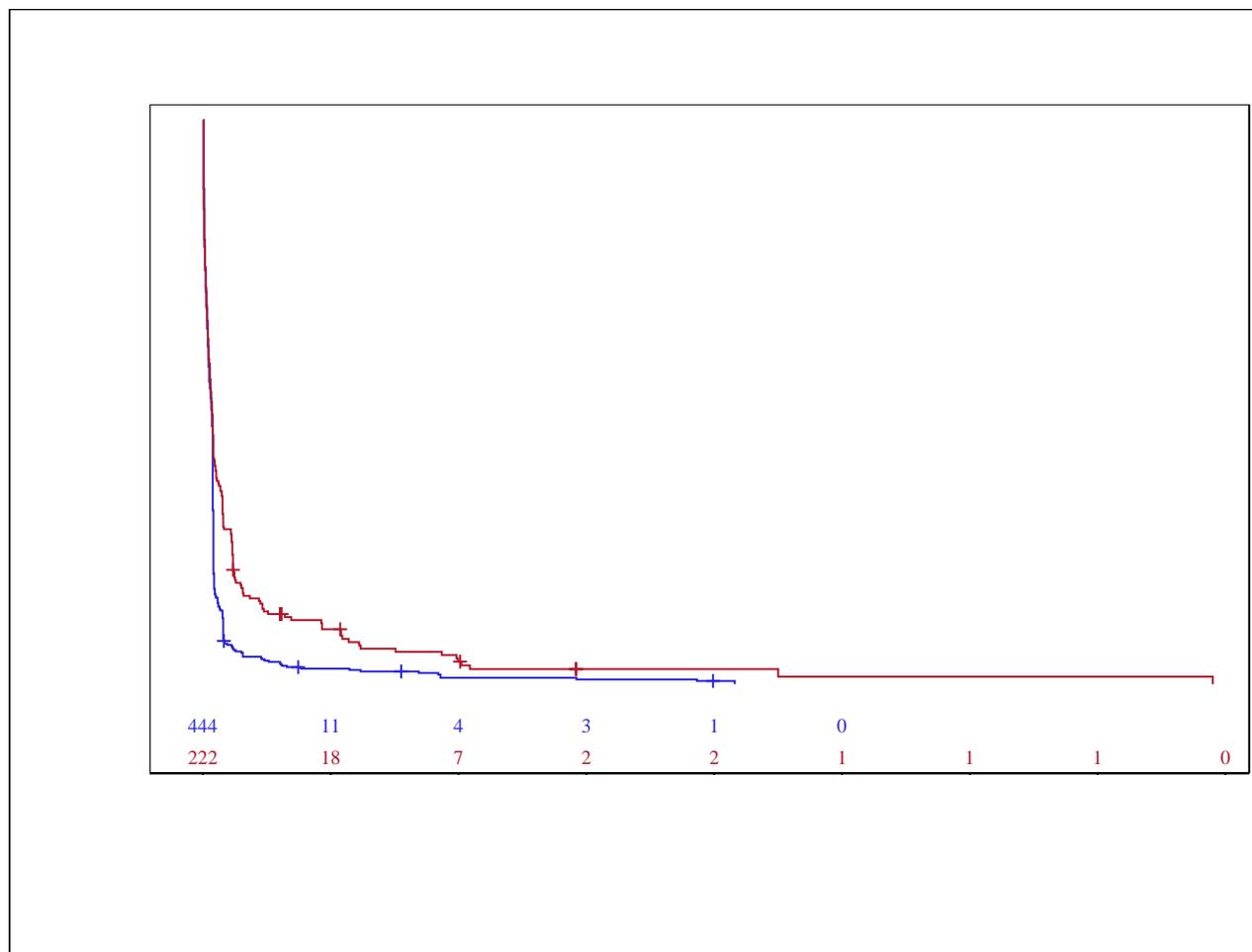
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

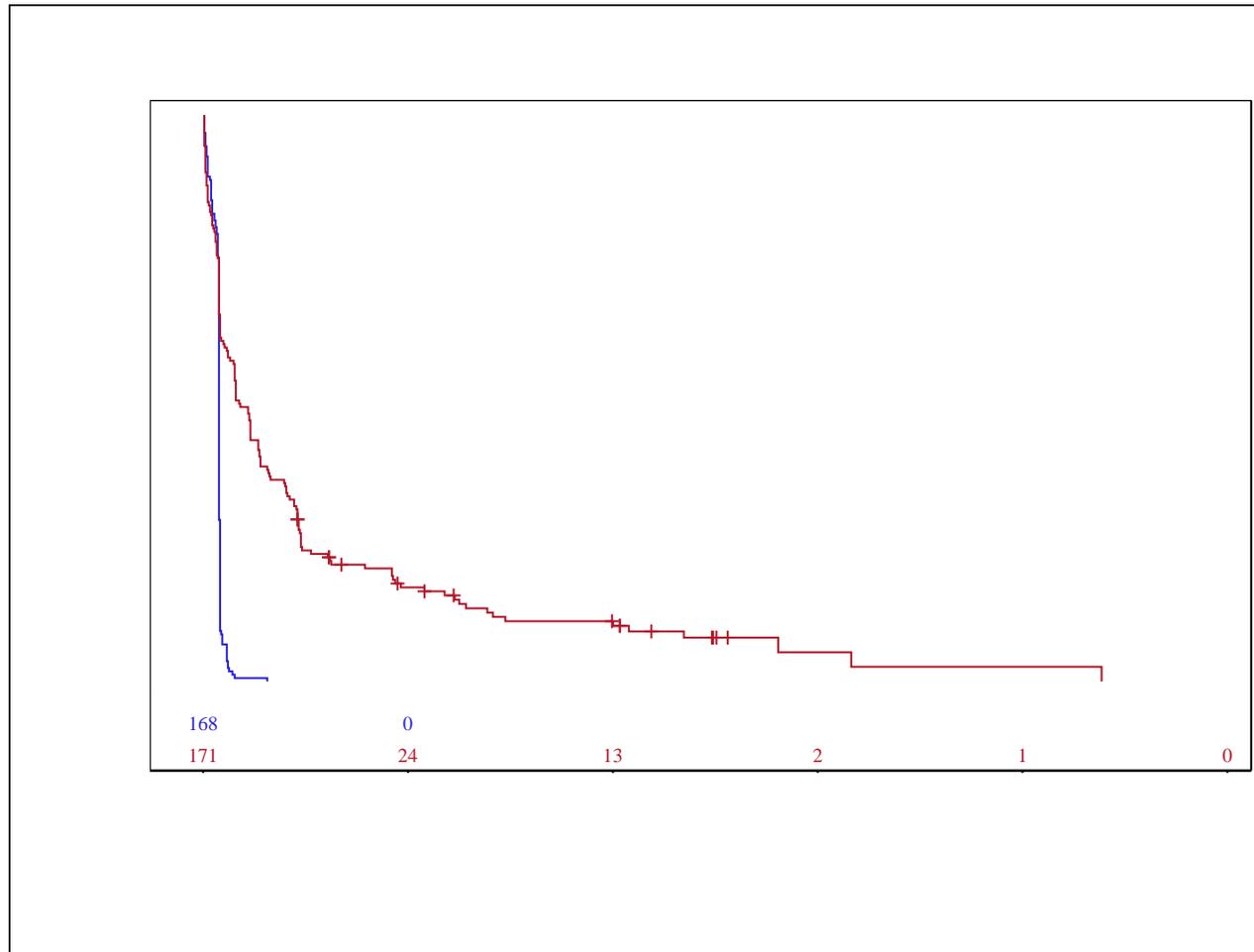
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

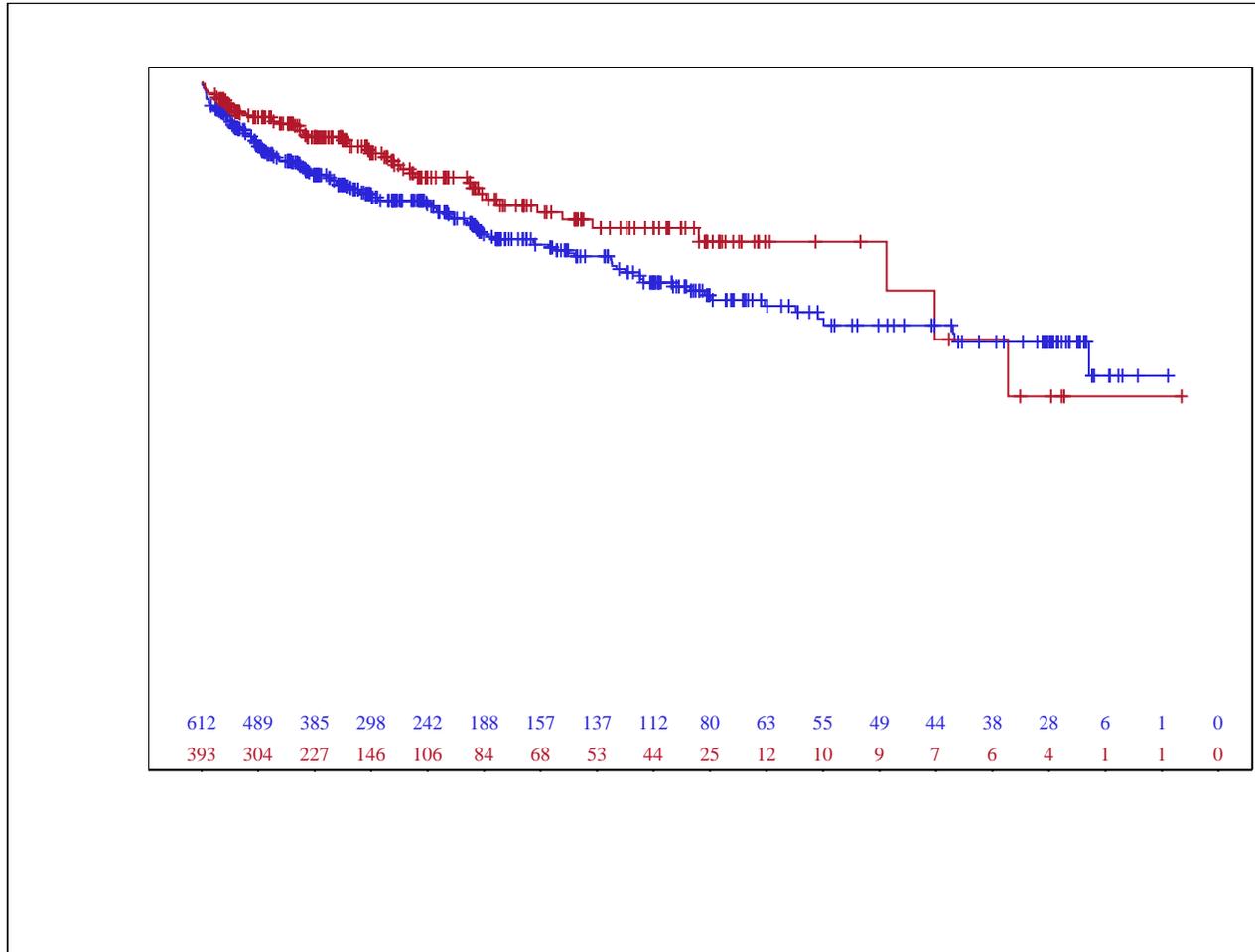
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



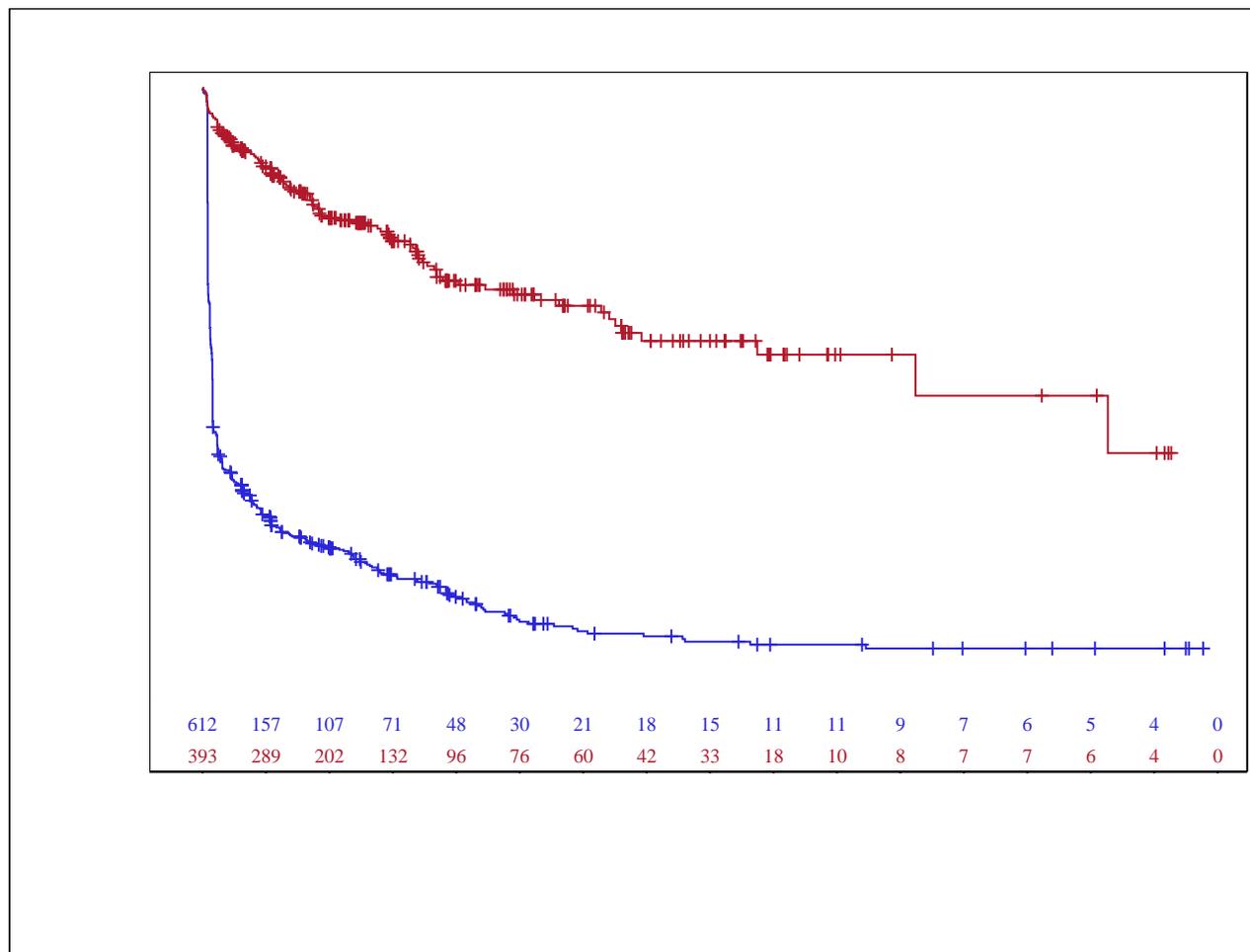
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

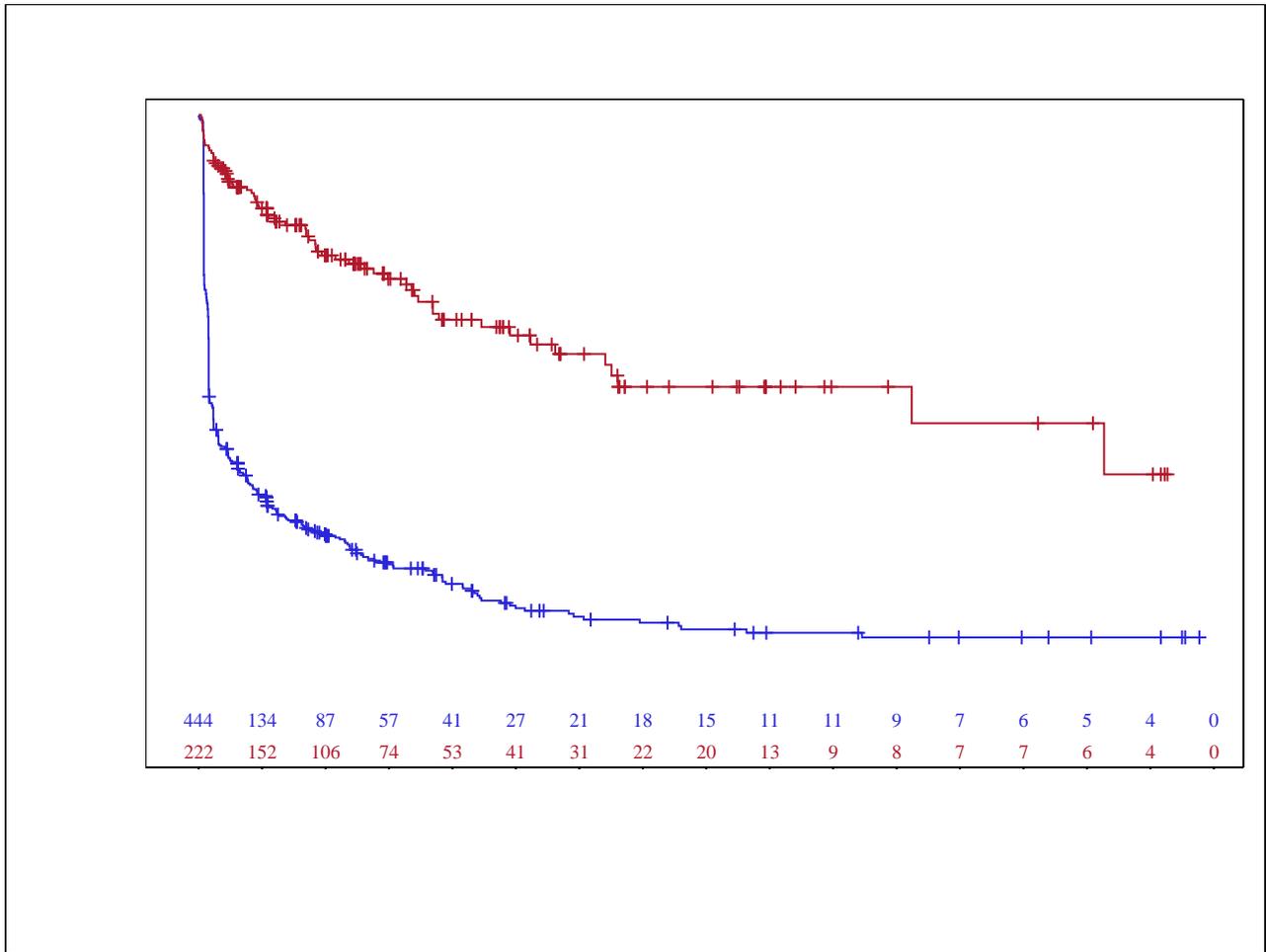
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥ 3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

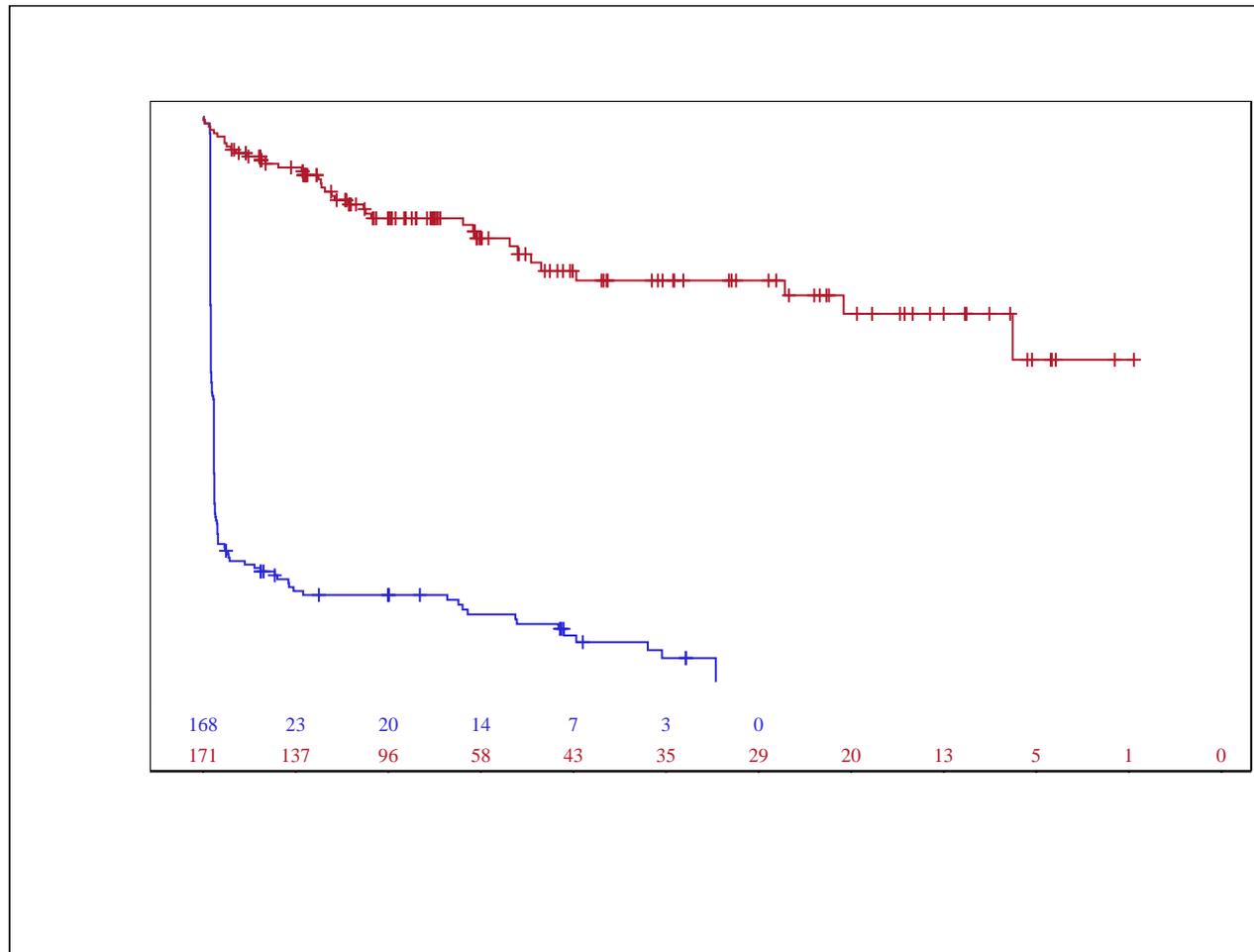
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE >=3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

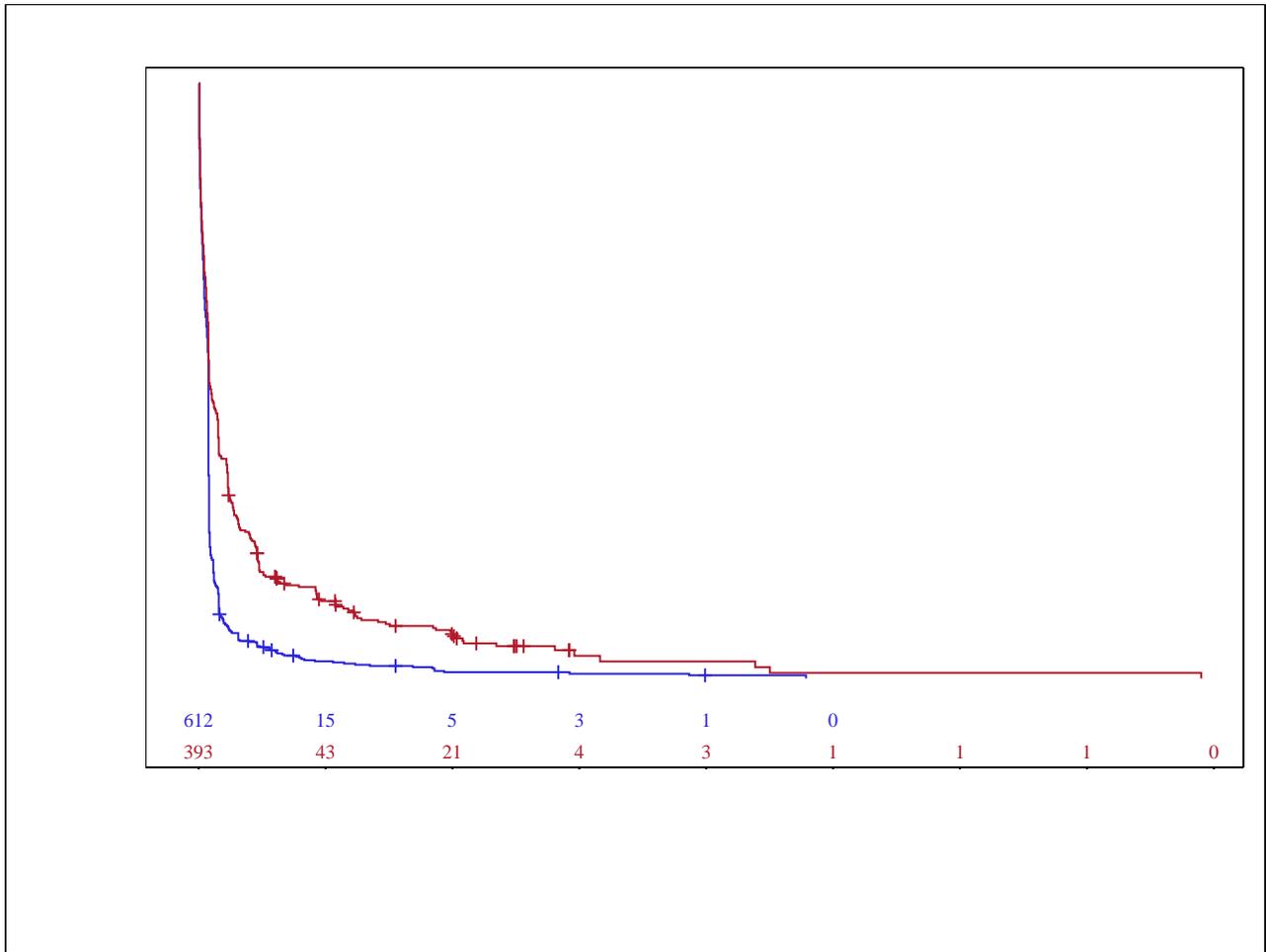
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

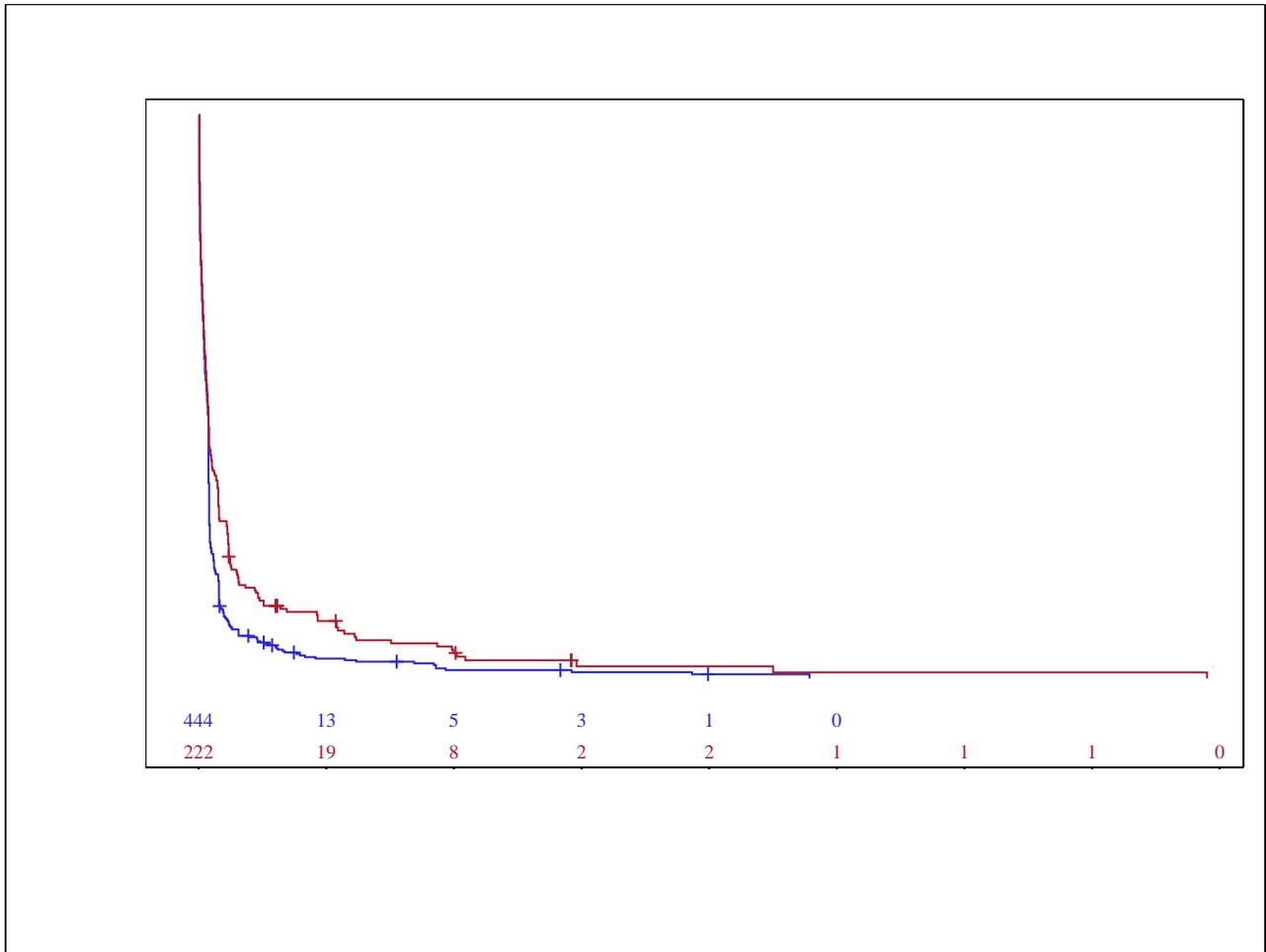
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

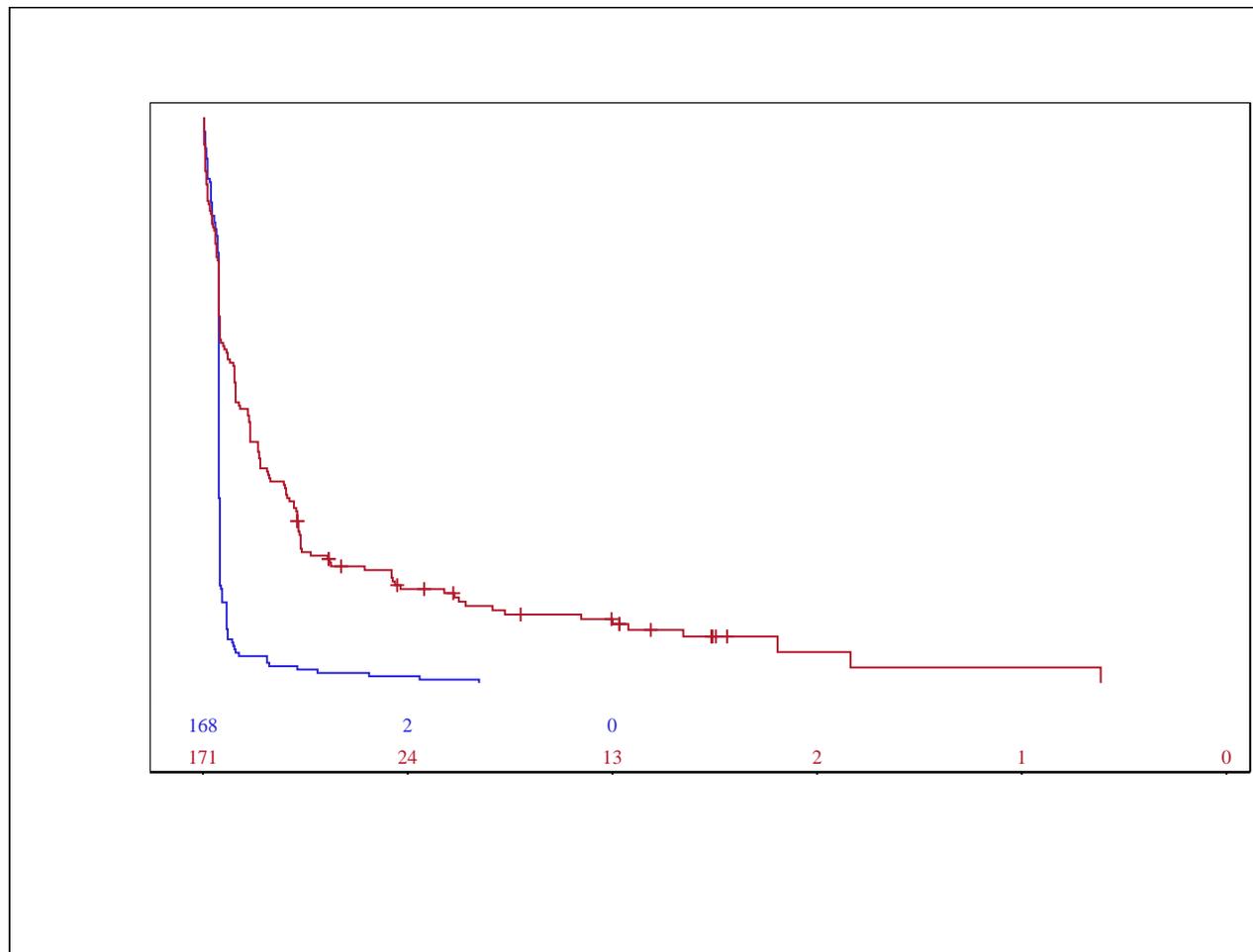
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE <3) excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

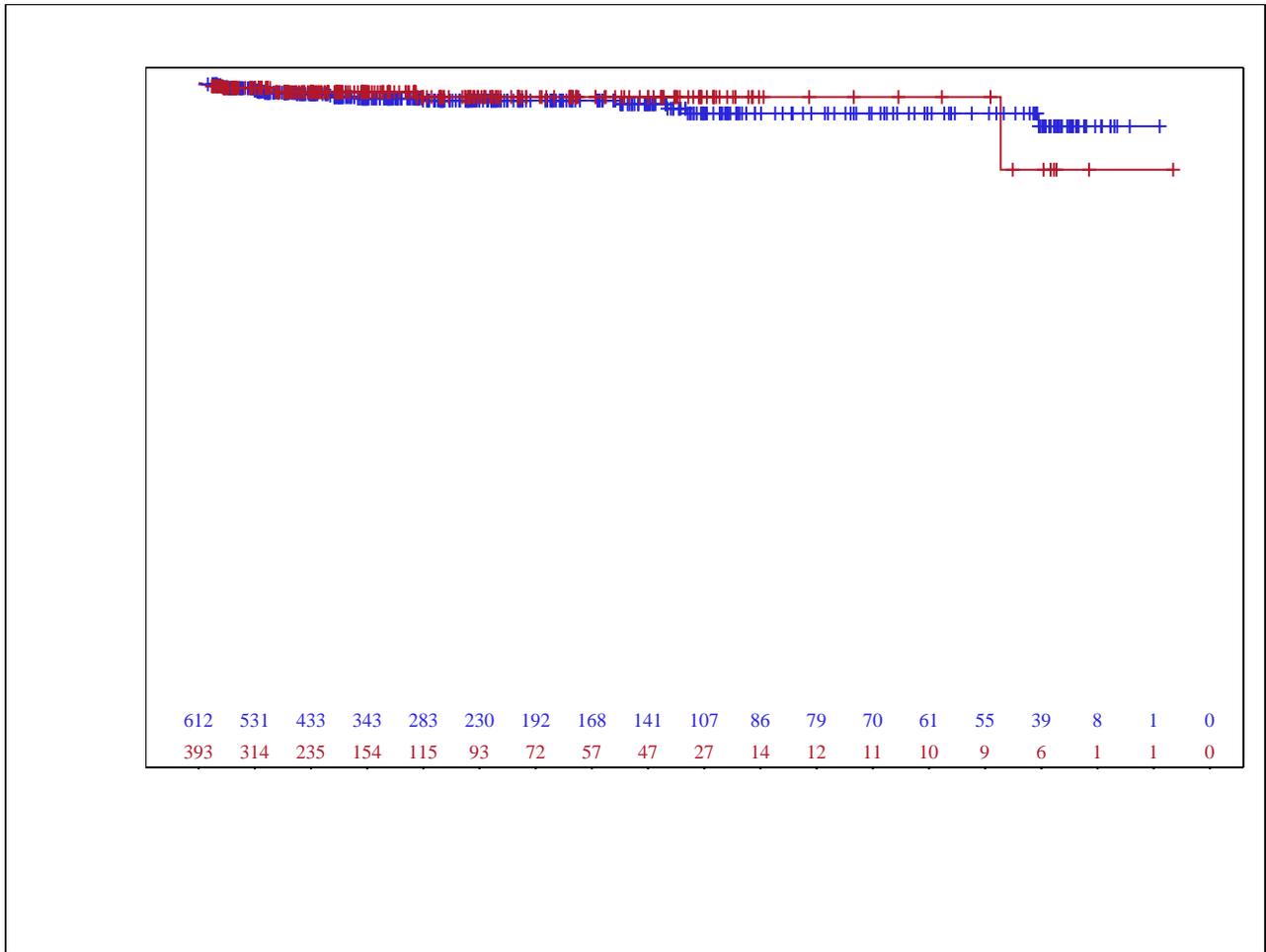
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to death excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

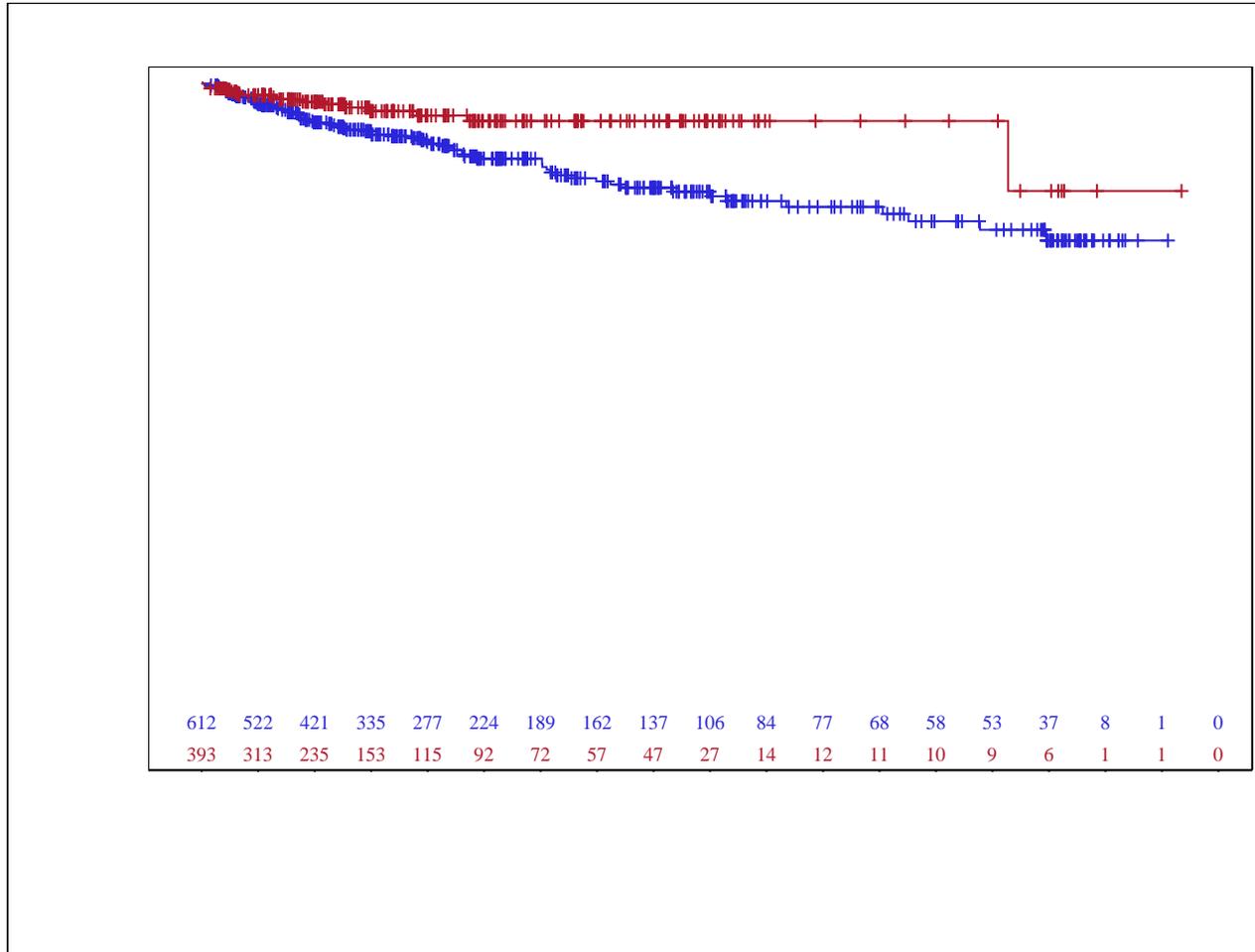
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

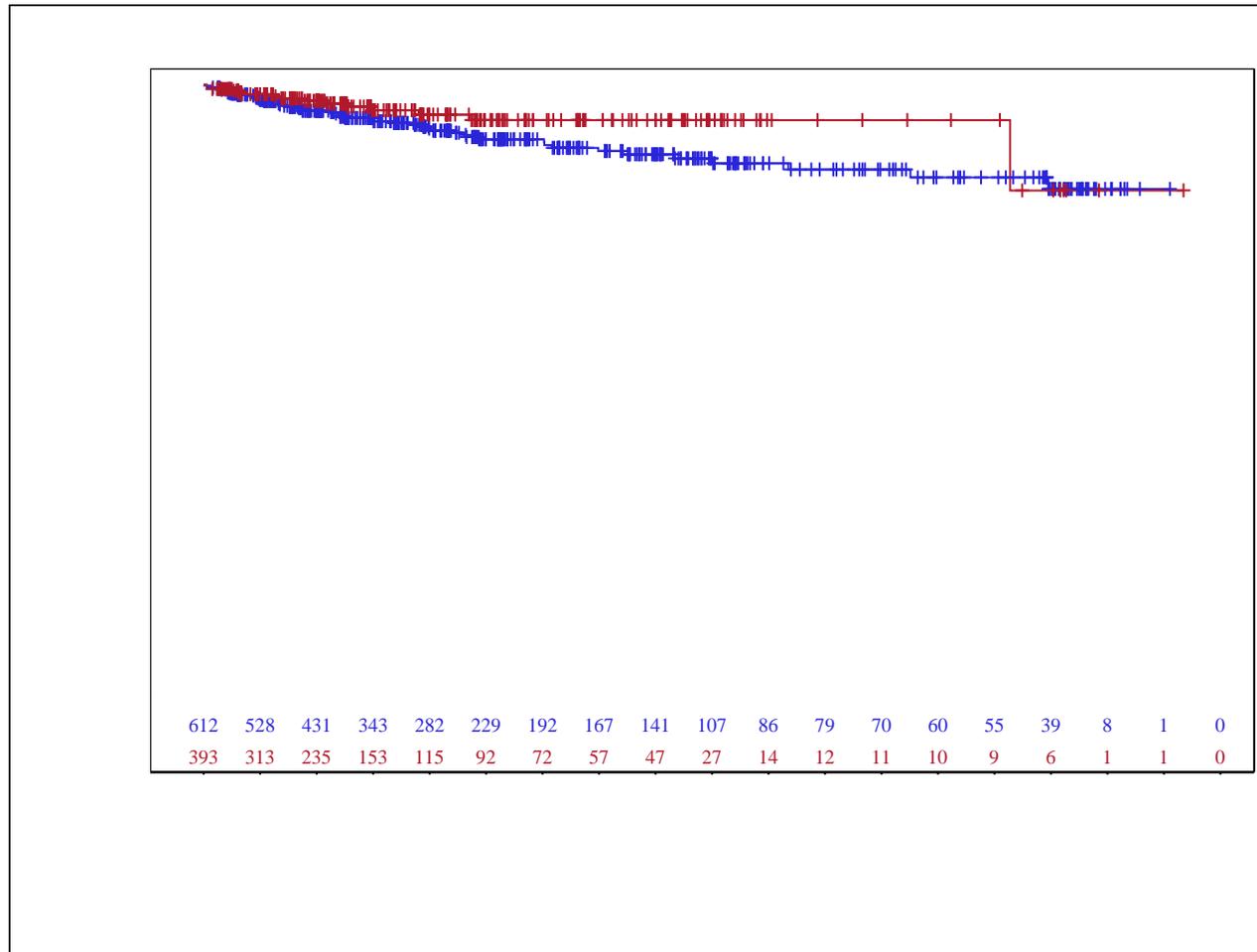
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Letrozole excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.

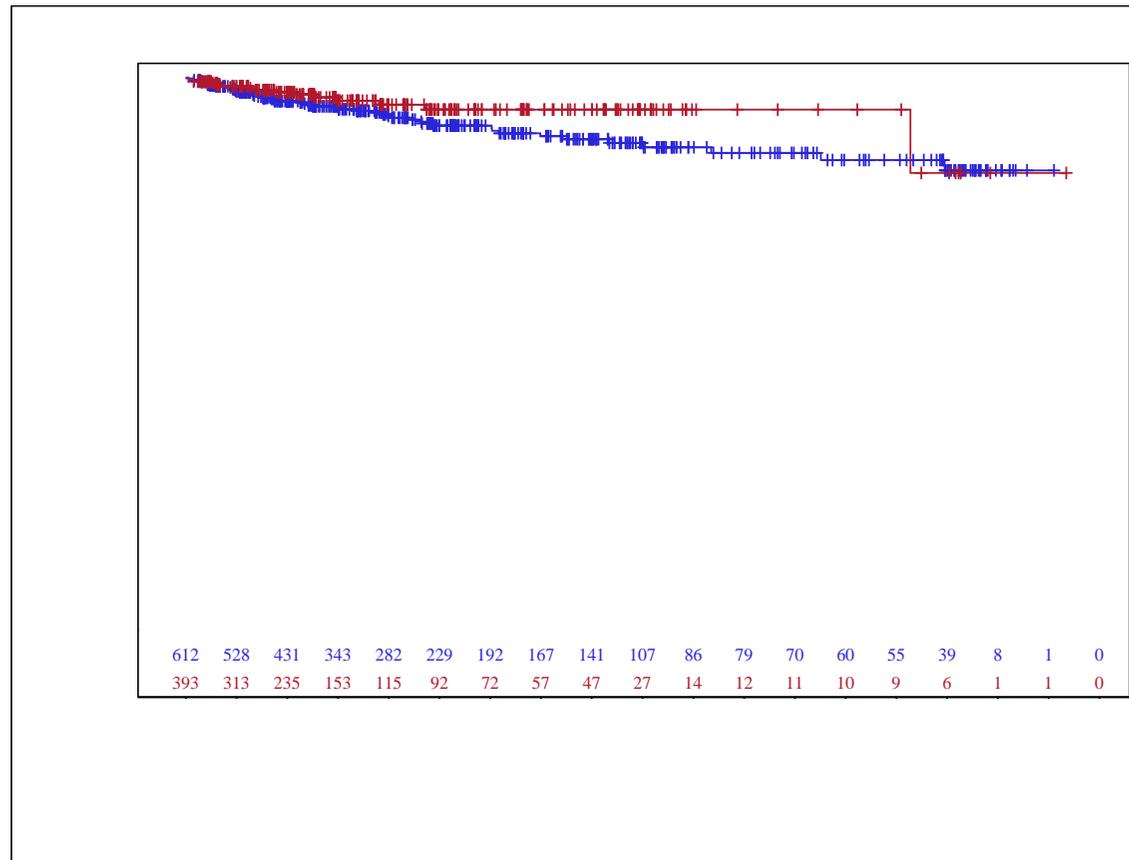
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481008 + A5481027: Meta Analysis

Overall Study population

Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of Palbociclib/Placebo and Letrozole excluding Progression-related Events

Safety Analysis Set



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
Progression-related Events are those events of the Preferred Terms Breast cancer, Breast cancer metastatic, Breast neoplasm.
Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant ($\alpha=0.05$).

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 25.10.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Palbociclib/Ibrance >>
Stellungnahme von	<< MSD Sharp & Dohme GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 43 Zeile 19- 20	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung zu Palbociclib den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie nicht als patientenrelevanten Endpunkt. [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie“ als Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Relevanz des Endpunktes lässt sich wie folgt begründen:</p> <p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn es zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung unter Therapie kommt. Daher ist die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie zu betrachten.</p> <p>Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist daher in hohem Maße patientenrelevant.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gerade auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom spielt die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome häufig mit schwerwiegenden Folgen einhergehen und im fortgeschrittenen Stadium nach Therapieumstellung meist nur noch weniger wirksame Therapien zur Verfügung stehen und sich die Auswahl an möglichen Therapieoptionen mit jedem Therapiewechsel reduziert.</p> <p>In einem Verfahren zu Olaparib vom September 2015 stellt der G-BA bzgl. der Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ (TFST) zudem fest:</p> <p><i>„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“. [2]</i></p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1431 Palbociclib (Mammakarzinom)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 29.09.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5853/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib_D-834.pdf [letzter Zugriff: 06.10.2022]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35y SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerF. Wirkstoff: Olaparib 2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf [letzter Zugriff: 06.10.2022]

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	24.10.2022
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®), Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer IQWiG-Berichte – Nr. 1431 (Auftrag A22-66; Version 1.0; Stand: 29.09.2022)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 29.09.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Palbociclib (Ibrance®) beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Aromatasehemmer.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.10.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2022 aus. Die Befristung erfolgte, da die Daten zum Gesamtüberleben aus der eingeschlossenen Studie PALOMA-2 zum Zeitpunkt der Erstbewertung vorläufig waren.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Palbociclib beruht auf den randomisierten kontrollierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) gegenüber Letrozol in Monotherapie untersucht wurde, wobei die Patientinnen in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zusätzlich ein Placebo erhalten haben (Placebo + Letrozol).</p> <p>In der Studie PALOMA-2 wurden postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem und HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Mammakarzinom</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Die Studie PALOMA-4 unterscheidet sich von der Studie PALOMA-2 nur in wenigen Punkten. So konnten ausschließlich asiatische Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren eingeschlossen werden (1).</p> <p>In den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 wurden statistisch signifikante Verbesserungen des Progressionsfreien Überleben (PFS) und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gezeigt (2).</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Palbociclib+Letrozol. Folgende Endpunkte sind davon betroffen: Schwere UEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol gibt (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Abemaciclib (Verzenio®) (3) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Palbociclib (Ibrance®) (1).</p>	<p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PFS als patientenrelevanter Endpunkt:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt das PFS in seiner Evaluation nicht als patientenrelevanten Endpunkt und lässt diesen somit bei der Bewertung außer Acht, obwohl der Endpunkt durch die Fachgesellschaften als relevant angesehen werden (1).</p> <p>Der pU zieht im Rahmen den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt sowie das Gesamtüberleben (OS), Endpunkte zu Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) als patientenrelevante sekundäre Endpunkte im Dossier heran. In einer Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 konnte der pU statistisch signifikante Verbesserungen bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) (HR = 0,61 [0,52; 0,71]; $p < 0,0001$) zeigen (4).</p> <p>Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom hat eine Krankheitsprogression in der klinischen Versorgung unmittelbare Konsequenzen. Es müssten zwingende Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Umstellung der Therapie, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken, die mit einer Veränderung des Lebensrhythmus und Ängsten der Patientin um die Wirksamkeit einhergeht.</p> <p>Das PFS hat somit aus Perspektive der Patientinnen eine wesentliche Bedeutung. In einer Patientenpräferenzstudie bewerteten Patientinnen</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als das nach Gesamtüberleben und Gesundheitszustand drittichtigste Behandlungsergebnis (5). Dies ist nachvollziehbar, da jeder Progress nachweislich zu einer Reduktion der Lebensqualität, Angst und Depression führt.</p> <p>Lilly schließt sich der Auffassung des pU an, dass der Endpunkt PFS bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als patientenrelevant zu erachten ist, an. Folglich würde eine Berücksichtigung der Patientenrelevanz des PFS im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zustimmung finden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1431. Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 19. Oktober 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5853/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib_D-834.pdf#
1. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB – Modul 1. Palbociclib (Ibrance®). Online Zugriff: 19. Oktober 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5849/2022_06_29_Modul1_Palbociclib.pdf
2. Eli Lilly Nederland B.V Fachinformation Verzenios® 50mg/ 100 mg/ 150 mg Filmtabletten. Oktober 2022.
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB – Modul 4A. Palbociclib (Ibrance®). Online Zugriff: 19. Oktober 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5852/2022_06_29_Modul4A_Palbociclib.pdf
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB – Modul 3 B. Abemaciclib (Verzenios®). Online Zugriff: 19. Oktober 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5285/2021_11_30_Modul3B_Abemaciclib.pdf

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Datum	23. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Palbociclib A22-66
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Palbociclib (Mammakarzinom, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A22-66 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene inoperable Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Es besteht in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrine bzw. eine endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen bzw. Patienten mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist, sofern keine starke Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise vorliegt [1–4].</p> <p>Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (SERMs wie Tamoxifen, SERDs wie Fulvestrant) eingesetzt werden. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit klinisch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedeutsam gesteigert werden [5–7]. Diese überlegene Wirksamkeit in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–4]. <i>In praxi</i> hat das dazu geführt, dass CDK4/6 Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der klinischen Routine in Deutschland bei der überwiegenden Mehrzahl (70-80%) eingesetzt werden [8].</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Palbociclib in Kombination einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>a) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung (A22-66).</i></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.</p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert die gewählte Vergleichstherapie Letrozol für die Fragestellungen der postmenopausalen Patientinnen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Ergebnisse</p> <p><i>Das IQWiG zieht für die Fragestellung (postmenopausale Patientinnen, initiale endokrine Therapie) die PALOMA-2 Studie heran und merkt an, dass die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig seien.</i></p> <p>Studienpool und Studiendesign</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer werden die RCTs PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In diesen Studien wird Palbociclib in Kombination mit Letrozol (Palbociclib + Letrozol) mit Letrozol in Monotherapie direkt verglichen, wobei die Patientinnen in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zusätzlich ein Placebo erhalten (Placebo + Letrozol).</p> <p>Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Zur Studie PALOMA-4 lagen zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse vor. Aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 lagen dagegen jeweils Ergebnisse zum jeweiligen 1. geplanten Datenschnitt vor und beide Studien waren noch laufend. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier zu den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 jeweils Daten zu aktuelleren Datenschnitten vor. Allerdings legt der pU für keine der beiden Studien im Dossier</p>	<p>Zur Studie PALOMA-1:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, stellt aber die Ergebnisse zum neuen Datenschnitt im Anhang zu Modul 4 G des Dossiers dar. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dieses Vorgehen damit, dass er aus den Tragenden Gründen der Erstbewertung geschlossen hat, dass die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist, weil in der ersten Bewertung die PALOMA-1-Studie aufgrund methodischer Mängel und einem hohen Verzerrungspotenzial nur supportiv herangezogen wurde.</p> <p>Grundsätzlich sind für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. Damit ist die Studie PALOMA-1 für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.</p> <p>Allerdings liegen für die Ergebnisse der Studie PALOMA-1, wie bereits in den Tragenden Gründen der Erstbewertung beschrieben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zwei Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis auf Basis der Studien</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweils eine vollständige Aufarbeitung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vor. Daraus ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers, die jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt. Dies wird nachfolgend näher erläutert.</p> <p>Für die Studie PALOMA-1 liegt im Gegensatz zur vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die auf dem 1. Datenschnitt vom 29.11.2013 basierte, ein aktuellerer Datenschnitt vom 30.12.2016 vor, der offenbar den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben gegen Ende der Studie darstellt. Die konkrete Planung dieses Datenschnitts lässt sich den Studienunterlagen jedoch nicht entnehmen. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers zwar an, die Studie PALOMA-1 in den Studienpool seiner Bewertung einzuschließen, liefert allerdings in Modul 4 A keine entsprechende Aufarbeitung der Ergebnisse gemäß den Anforderungen der Dossievorlage und zieht die Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für seine Nutzenbewertung zieht der pU ausschließlich Ergebnisse aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sowie für einige Endpunkte Ergebnisse einer Metaanalyse der beiden Studien heran. Dies begründet er damit, dass gemäß Beschluss des G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen.</p>	<p>PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 infrage gestellt wird.</p> <p>Zu den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität:</p> <p>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den aktuellen dritten Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, vorgenommen worden war. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuellen dritten Datenschnitt vom 15.11.2021. Dabei handelt es sich bei dem zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 um einen ungeplanten Datenschnitt, während der aktuelle dritte Datenschnitt präspezifiziert worden war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Der pharmazeutische Unternehmer begründete dieses Vorgehen im Dossier damit, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes für den Großteil der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und davon auszugehen sei, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität im Wesentlichen unter der Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändert. Somit würden aus dem späteren</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Grundsätzlich sind für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. Dass gemäß Beschluss des G-BA die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen, schließt nicht aus, dass auch die Ergebnisse weiterer Studien relevant sind und vorgelegt werden müssen.</p> <p>Die Studie PALOMA-1 ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Für die Ergebnisse der Studie liegt, wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 2 Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis auf Basis der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 infrage gestellt wird. Daher bleibt die inhaltliche Unvollständigkeit in Bezug auf die Studie PALOMA-1 für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, und die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Durch die Auswertungen zum finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben der Studie PALOMA-1 werden zudem die Ergebnisse aus der vorangegangenen Nutzenbewertung weitgehend bestätigt. So zeigen sich beispielsweise weiterhin keine</p>	<p>Datenschnitt keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.</p> <p>Das IQWiG führt dazu in der Dossierbewertung aus, dass eine Annahme, die Symptomatik und Lebensqualität würden sich im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht sei. Zudem wurde konkret in der Studie PALOMA-2 die Lebensqualität teilweise auch über das Behandlungsende hinaus erhoben. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers entspricht zudem nicht den Befristungsaufgaben des G-BA, nach denen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden sollten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.</p> <p>Vom IQWiG wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 somit für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind. Zwar liegen im Dossier für die Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt dieser Studie vor, allerdings sind diese allein betrachtet nicht aussagekräftig. Damit liegen laut IQWiG insgesamt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>Für die Studie PALOMA-2 legt der pU keine vollständige Aufarbeitung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vor, sondern ausschließlich für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. Dies wird nachfolgend erläutert.</p> <p>Studiencharakteristika</p> <p>Die Studie PALOMA-2 ist eine doppelblinde RCT zum direkten Vergleich von Palbociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem und HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Patientinnen mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 666 Patientinnen im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol zugeteilt.</p>	<p>Ferner führt das IQWiG in der Dossierbewertung aus, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. In der Gesamtschau legt das IQWiG dar, dass ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ergibt.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme äußert sich der pharmazeutische Unternehmer nicht zu diesem Kritikpunkt des IQWiG aus der Dossierbewertung. In der mündlichen Anhörung wiederholt der pharmazeutische Unternehmer auf Nachfrage, warum die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zum aktuellen finalen Datenschnitt entsprechend der Befristungsaufgabe eingereicht worden sind, seine Argumentation, dass aus dem aktuellen dritten Datenschnitt im Vergleich zum zweiten Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden könnten, geht aber nicht auf die Kritikpunkte des IQWiG ein.</p> <p>Der G-BA schließt sich der Kritik des IQWiG vollumfänglich an und stellt seinerseits auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens fest, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie PALOMA-4 unterscheidet sich von der Studie PALOMA-2 nur in wenigen Punkten. Es konnten ausschließlich asiatische Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren eingeschlossen werden. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS ≤ 1 aufweisen. Insgesamt wurden 340 Patientinnen im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol zugeteilt.</p> <p>In beiden Studien entspricht die Behandlung der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm den jeweiligen Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol. Primärer Endpunkt beider Studien ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <p>Bei den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 handelt es sich jeweils um noch laufende Studien. Für die Studie PALOMA-2 liegen zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung 3 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt vom 26.02.2016 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen und wurde im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Im aktuellen Dossier legt der pU für diese Studie je nach Endpunkt Auswertungen zu 2 unterschiedlichen aktuelleren Datenschnitten vom 31.05.2017 und vom 15.11.2021 vor. Der Datenschnitt vom 15.11.2021 war dabei</p>	<p>nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Der Datenschnitt vom 31.05.2017 war dagegen gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.</p> <p>Für die Studie PALOMA-4 waren zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet noch keine Daten verfügbar. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung liegt 1 Datenschnitt für die Studie PALOMA-4 vor. Dieser Datenschnitt vom 31.08.2020 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen.</p> <p>Entgegen der Befristungsaufgabe legt der pU für den geplanten, aktuellen Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 im Dossier keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten vor, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt er stattdessen ausschließlich Auswertungen zum ungeplanten 2. Datenschnitt vom 31.05.2017 vor. Er begründet dies damit, dass zu diesem Zeitpunkt für 70,5 % der Patientinnen im Interventionsarm und für 86 % der Patientinnen im Vergleichsarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und geht davon aus, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändern und dass somit keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.</p> <p>Die Argumentation des pU ist in der vorliegenden Situation nicht nachvollziehbar, insbesondere auch da die Befristungsaufgabe nicht umgesetzt wurde. Des Weiteren ist zu beachten, dass die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte teilweise auch über das Ende der Studienbehandlung hinaus erhoben wurden und eine Annahme, dass sich Symptomatik und Lebensqualität im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht ist. Gemäß Befristungsaufgabe sollen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Die vorgelegten Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum ungeplanten, 2. Datenschnitt der Studie PALOMA-2 sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher ausschließlich die Auswertungen zum aktuellen, geplanten Datenschnitt vom 15.11.2021 herangezogen, die für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vorliegen. Damit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben inhaltlich unvollständig.</p> <p>In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. Dies ist darin begründet, dass für die patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht von einem wesentlichen Informationsgewinn durch den 3. Datenschnitt auszugehen ist.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PALOMA-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie zur Erstlinienbehandlung von ER-positiven/HER2-negativen 666 postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie (n = 666), die eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Palbociclib (PAL) + Letrozol (LET) gegenüber Placebo (PBO) + LET bestätigte (medianes PFS 27,6 vs. 14,5 Monate; HR 0,56 [95% KI 0,46-0,69]; P<0,0001) [5, 9]. Zum Zeitpunkt des Cut-offs (15. November 2021), mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 90 Monaten, blieben 43 Patientinnen (PTS; 10 %) unter PAL+LET und 5 PTS (2 %) unter PBO+LET. Bei 405 Todesfällen betrug das mediane OS 53,9 Monate im PAL+LET-Arm und 51,2 Monate im PBO+LET-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,956 [95% KI 0,777-1,177]; stratifizierter 1-seitiger P=0,3378). In der OS-Analyse stand ein Teil der Patientinnen nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung und wurden zensiert: 21 % in der PBO+LET-Gruppe gegenüber 13 % in der PAL+LET-Gruppe. Eine posthoc-Sensitivitätsanalyse, bei der diese Patientinnen ausgeschlossen wurden, ergab ein medianes OS (95% KI) von 51,6 Monaten bei PAL+LET und 44,6 Monaten bei PBO+LET (HR 0,869 [95% KI, 0,706-1,069]). Von den Patientinnen, die die Studienbehandlung abbrechen, erhielten 81 % im PAL+LET-Arm und 88 % im PBO+LET-Arm eine systemische Therapie im Anschluss an die Studie; 12 % bzw. 27 % der Patientinnen, die die Behandlung abbrechen, erhielten nachfolgend einen CDK4/6-Inhibitor. Bei Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall (DFI) >12 Monate betrug das mediane OS (95% CI) 66,3 Monate im PAL+LET-Arm (n=179) und 47,4 Monate im PBO+LET-Arm (n=93);</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HR 0,728 (95% KI, 0,528-1,005). Es wurden keine neuen Sicherheitsbefunde beobachtet. PALOMA-2 erreichte den primären Endpunkt der Verbesserung des PFS, nicht aber den sekundären Endpunkt des OS.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>a. Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben, allerdings ein potentiell hohes Verzerrungspotential für die Ergebnisse weiterer Endpunkte.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene besteht für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Für die Studie PALOMA-4 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies ist vor allem darin begründet, dass sich die Bewertung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer deutlich von einer retrospektiv</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführten, verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (Blinded independent central Review, BICR) unterschied. Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt. Auf Endpunktebene besteht für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ist zum einen im hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene begründet. Zum anderen liegt für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ein hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist unabhängig vom jeweiligen Verzerrungspotenzial in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen inhaltlichen Unvollständigkeit für die Studie PALOMA-2 liegen im Dossier des pU insgesamt keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.</p> <p>Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit</p> <p>Die Bewertung beruht auf der quantitativen metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Aufgrund der Größe des Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf, bevor Zensierungen in</p>	<p>unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kritischem Maße einsetzen, liegt für einige Endpunkte aus der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor (siehe nachfolgender Abschnitt). Für die Studie PALOMA-4 kann hingegen auch in solchen Fällen aufgrund des Verzerrungsaspekts auf Studienebene keine hohe Ergebnissicherheit erreicht werden. Diejenigen Ergebnisse der Studie PALOMA-2, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen, können durch Hinzunahme der Ergebnisse aus der Studie PALOMA-4 nicht abgeschwächt, sondern allenfalls aufgewertet werden. Auf Basis der Metaanalyse können daher für diejenigen Endpunkte, für die in der Studie PALOMA-2 eine hohe Ergebnissicherheit besteht, im besten Fall Belege und für alle weiteren Endpunkte im besten Fall Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.</p> <p>Das vom IQWiG festgestellte hohe Verzerrungspotential weiterer Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden. Letztendlich basiert die verlängerte Therapiezeit auf der Wirksamkeit der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor. Es ist nachvollziehbar, dass eine längere Therapie zu einer numerisch höheren Rate an unerwünschten Ereignissen führt. Allerdings treten die meisten Nebenwirkungen zu Therapiebeginn bzw. in den ersten Monaten auf, und lassen sich durch ein engmaschigeres Monitoring in den ersten Wochen und einer adäquaten Aufklärung suffizient beherrschen. Hierzu existiert mittlerweile ein sehr gut etabliertes supportives Management mit hoher Erfahrung.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wird genannt, dass in Bezug auf das Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft wird. Im Rahmen der PALOMA-2-Studie ist die Lost-to-follow-up-Rate und somit die Zensierung höher als in der PALOMA-3-Studie. Bei letzterer Studie wurde allerdings aufgrund der Zensierung der Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Divergenz kann derzeit nicht nachvollzogen werden und soll im Weiteren erörtert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Vollständigkeit des Dossiers ist für patientenrelevante Endpunkte gegeben.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Mortalität – Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Palbociclib und daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Ein Vorteil für das Gesamtüberleben wurde in mehr als 3 Dekaden unter Phase-III Studienbedingungen bislang bei postmenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientinnen sehr selten beschrieben und konnte erst aktuell bei unbehandelten Patientinnen für den CDK4/6 Inhibitor Ribociclib nachgewiesen werden [7]. In der randomisierten Phase-II Studie PALOMA-1 war bei 165 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom die HR des OS mit 0,897 (95% KI 0,623-1,294; P = 0,281) mit PALOMA-2 vergleichbar. Das mediane OS in den Gruppen PAL+LET und LET allein betrug 37,5 bzw. 34,5 Monate [10].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Morbidität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für schwere UEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs und schwere spezifische UEs (z.B. Neutropenie) Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Palbociclib. Die Daten zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum</i></p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gesundheitszustand seien laut IQWiG nicht aussagekräftig oder nicht verwertbar.</i></p> <p>Morbidität</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen im Dossier nur für die Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vor. Diese sind jedoch aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit hinsichtlich der Ergebnisse der Studie PALOMA-2 für diesen Endpunkt allein betrachtet nicht aussagekräftig. Daher liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [FACT-B]) liegen im Dossier nur für die Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vor. Diese sind jedoch aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit hinsichtlich der Ergebnisse der Studie PALOMA-2 für diesen Endpunkt allein betrachtet nicht aussagekräftig. Daher liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Schwere UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Für diesen Endpunkt liegen unplausible Kaplan-Meier-Kurven vor. Da jedoch für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 von einem ähnlichen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ausgegangen wird wie bei denjenigen spezifischen UEs, die gemäß der Ereignishäufigkeiten den Endpunkt schwere UEs maßgeblich bestimmen und deren Kaplan-Meier-Kurven plausibel sind, wird für den großen Effekt der schweren UEs in der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Deshalb ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt ein Beleg für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied</p>	<p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><i>UEs: Alopezie und Stomatitis</i></p> <p>Für die spezifischen UEs Alopezie und Stomatitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <p><i>Schwere UEs: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></p> <p>Für das spezifische schwere UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <p><i>Schwere UEs: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt)</i></p> <p>Für die spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt) zeigt sich jeweils ein</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse dieser Endpunkte im Studienverlauf, bevor Zensierungen in kritischem Maße einsetzen, liegt in der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Deshalb ergibt sich für diese Endpunkte insgesamt jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol</p> <p>Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen bzw. Patientinnen mit drohendem Organausfall (sog. viszerale Krise) nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden [1–4]. Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil in der Erstlinie zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität [11, 12]. In PALOMA-2 wurden alle Patientinnen in der Erstlinie endokrin-basiert behandelt. Hier liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen keine ausgeprägte Symptomatik oder eine relevante Einschränkung der Lebensqualität vor, so dass Unterschiede in Symptomatik und Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien mit den derzeit vorliegenden Instrumenten nur sehr schwer zu detektieren sind. Tatsächlich war die von den Patienten angegebene gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet mit dem FACT-B-Gesamtscore, mit Palbociclib + Letrozol erhalten. Die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtveränderung der FACT-B-Gesamtwerte gegenüber dem Ausgangswert war zwischen Palbociclib-Letrozol und Placebo-Letrozol nicht signifikant unterschiedlich (P = 0,629). Zudem wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Veränderung der Ausgangswerte für eine der untersuchten bewerteten Subskalen nachgewiesen. Die Ergebnisse für die von den Patientinnen angegebene QoL waren über alle Untergruppen hinweg konsistent [13]. Eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde allerdings bei Patientinnen ohne Progression im Vergleich zu Patientinnen mit Progression und bei Patientinnen mit objektivem Ansprechen im Vergleich zu Patientinnen, die nicht darauf ansprechen in PALOMA-2 nachgewiesen [14]. Dies deckt sich mit der durch zahlreiche Publikationen belegten klinischen Erfahrung, dass die Lebensqualität bei Patientinnen mit metastasiertem Tumorleiden durch einen Progress verschlechtert wird und somit eine Verlängerung des PFS aus der Patientinnenperspektive die Lebensqualität verbessert [15–17]. Daher ist die Zeit ohne Progress von großer Bedeutung für die Patientinnen [18] und aus diesen Gründen ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Die unerwünschten Wirkungen von CDK4/6 Inhibitoren, wie Palbociclib, sind mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben [19]. In erster Linie handelt es sich hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung <i>in praxi</i> gut therapiert werden können. Wichtig bei der Bewertung der Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren ist</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allerdings, dass sich der Mechanismus grundlegend von einer Neutopenie unter Chemotherapie unterscheidet [20]. Bei einem CDK4/6 Inhibitor führt ein Zellzyklusarrest der neutrophilen Vorläuferzellen zur Neutropenie, die zumeist rasch reversibel ist. Im Gegensatz dazu beruht Neutropenie unter Chemotherapie auf einer DNA Schädigung und konsekutiver Apoptose mit oft verzögerter Erholung. Somit unterscheidet sich hier auch das Management – bei schwerer Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren erfolgt lediglich die Pausierung der Therapie und bei schwerer Neutropenie unter Chemotherapie die Gabe von G-CSF, ggf. die stationäre Aufnahme und Isolation, welche wiederum zur Ängsten und Lebensqualitätsverlusten der Patientinnen führen. Insgesamt ist Palbociclib eine klinisch gut handhabbare Therapie mit einem etablierten Therapiemanagement, welches sich auch daran zeigt, dass bei den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen. Dies ist umso wichtiger, da die gesteigerte therapeutische Effektivität durch Palbociclib offensichtlich nicht mit Einbußen gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergeht. Dieses entspricht auch den klinischen Erfahrungen aus der täglichen Versorgung unserer Patientinnen.</p> <p>Damit gelingt es bei vielen Patientinnen, die relevante Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingter Toxizität und damit den therapeutischen Index positiv zu gestalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden der Einschätzung des IQWiG, dass Belege bzw. Hinweise für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol vorliegen. Speziell die gesteigerte Rate an höhergradiger Neutropenie durch Palbociclib führt nur selten zu relevanten Beeinträchtigungen der Patientinnen (keine vermehrten Krankenhausaufnahmen etc.). In diesem Fall ist statistisch signifikant nicht notwendigerweise auch klinisch relevant.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2. Zusatznutzen</p> <p><i>Aus Sicht des IQWiG sieht für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Alle dieser negativen Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung.</p> <p>In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich für den Endpunkt schwere UEs sowie für verschiedene darin enthaltene spezifische UEs jeweils Belege für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß. Dazu gehören die in der vorliegenden Situation inhaltlich zusammenhängenden spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt). Für weitere schwerwiegende / schwere Endpunkte, darunter Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo), zeigen sich Hinweise auf einen höheren Schaden. Zudem zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs Alopezie und Stomatitis jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.</p>	<p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerFO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie ist bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–4]. Durch die signifikante Verlängerung des für die Patientinnen relevanten medianen PFS (27,6 vs. 14,5 Monate; HR 0,56 [95% KI 0,46-0,69]; P<0,0001) bei vergleichbarer Lebensqualität, die durch den Einsatz von Palbociclib erreicht wird, sehen wir - anders als das IQWiG - <i>in praxi</i> einen Vorteil für die mit Palbociclib behandelten Patientinnen. Die vom IQWiG gesehene Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen können wir daher nicht nachvollziehen. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher der Beurteilung von Palbociclib durch das IQWiG („geringerer Nutzen“) entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung im Kontext zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p>Wir befürchten, dass – ähnlich wie bereits bei den bisherigen Dossierbewertungen zu CDK4/6 Inhibitoren zu beobachten – ein effektives, international anerkanntes und auch in Deutschland häufig eingesetztes Präparat für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom vom IQWiG nachteilig bewertet wird. Wir haben daher die Befürchtung, dass durch diese negativen IQWiG-Nutzenbewertungen die Versorgung von Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven fortgeschrittenen Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir für einen geringen Zusatznutzen für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, Johnston SRD, Korde LA, Litton JK, Macrae ER, Peterson LL, Vikas P, Yung RL, Rugo HS (2021) Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39(35):3959–3977. doi:10.1200/JCO.21.01392
3. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
4. Thill M, Lüftner D, Kolberg-Liedtke C et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17(4):421–429. doi:10.1159/000524789
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(20):1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
6. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen S-C, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A (2017) MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 35(32):3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, Campone M, Petrakova K, Winer EP, Janni W, Conte P, Cameron DA, André F, Arteaga CL, Zarate JP, Chakravartty A, Taran T, Le Gac F, Serra P, O'Shaughnessy J (2022) Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(10):942–950. doi:10.1056/NEJMoa2114663
8. Engler T, Fasching PA, Lüftner D et al (2022) Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 82(10):1055–1067. doi:10.1055/a-1880-0087
9. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, Walshe JM, Martin M, Chavez Mac Gregor M, Bananis E, Gauthier ER, Lu DR, Kim S, Slamon DJ (2022) Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 40(17_suppl):LBA1003-LBA1003. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
10. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J (2020) Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat* 183(2):419–428. doi:10.1007/s10549-020-05755-7
11. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC (2003) Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4):588–592. doi:10.1200/JCO.2003.08.013
12. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui W-Y, Mauriac L, Twelves C, van Hazel G, Verma S, Leonard R (2002)

Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12):2812–2823. doi:10.1200/JCO.2002.09.002

13. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ (2019) Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174(3):719–729. doi:10.1007/s10549-018-05125-4

14. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett, C H U A N G, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N (2018) Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 29(4):888–894. doi:10.1093/annonc/mdy012

15. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, Hagen V, Gleiber W, Bohnet S, Kruggel L, Dille S, Nusch A, Dörfel S, Decker T, Jänicke M (2020) Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* 3(3):e200643. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0643

16. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B, Overkamp F, Brandl AL, Kolberg H-C, Hadji P, Tesch H, Ettl J, Lux MP, Lüftner D, Belleville E, Fasching PA, Janni W, Beckmann MW, Wimberger P, Hielscher C, Fehm TN, Brucker SY, Wallwiener D, Schneeweiss A, Wallwiener M (2018) Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 37:154–160. doi:10.1016/j.breast.2017.08.008

17. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD (2013) Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 142(3):603–609. doi:10.1007/s10549-013-2734-4

18. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, Comerford E, Than K-S, Birch K, Roach M, Myers S, Sasane M, Lavi L, Cameron A, Cardoso F (2022) Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast* 65:84–90. doi:10.1016/j.breast.2022.07.006

19. Thill M, Schmidt M (2018) Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 10:1758835918793326. doi:10.1177/1758835918793326

20. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, Sacaan AI (2016) Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res* 22(8):2000–2008. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1421

5.5 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer), Nr. 1431, A22-66, Version 1.0, Stand: 29.09.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Palbociclib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. CDK 4/6 bewirken eine starke Phosphorylierung des physiologisch antiproliferativ wirkenden Retinoblastomproteins. Dies hat zur Folge, dass Transkriptionsfaktoren aktiv werden, welche die Zelle von der G1- in die S-Phase bringen und somit die DNA-Replikation initiieren. Die Hemmung von CDK 4/6 führt somit zu einer Proliferationshemmung in der G1-Phase des Zellzyklus (1;2).</p> <p>Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Aromatasehemmer• in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden (3).</p> <p>Bei vorliegendem Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung der Patientengruppe A1 (postmenopausale Frauen) in der Fragestellung „Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom“, nach Ablauf</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Befristung. Die Erstbewertung von Palbociclib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation erfolgte 2017.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1218 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 696 751">Indikation</th> <th data-bbox="696 711 1218 751">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 751 696 1289">postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie^{b,c}</td> <td data-bbox="696 751 1218 1289"> <ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol oder • Letrozol oder • Fulvestrant oder • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol oder • Letrozol oder • Fulvestrant oder • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol oder • Letrozol oder • Fulvestrant oder • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Unter Erstlinientherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung die initiale endokrinbasierte Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms gefasst. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Daten</u></p> <p>Bewertet wurden Daten aus den noch laufenden, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III PALOMA-2 (4-8) und PALOMA-4 (9).</p> <p>Das IQWiG bemängelt mehrere methodische Probleme der Studien. Leider war auch in einer anderen Bewertung von Palbociclib die Studienmethodologie negativ aufgefallen, damals war es die PALOMA-3-Studie (10). Diese methodischen Mängel erschweren die Interpretation der Daten.</p> <p>Als problematisch ist zum Beispiel anzusehen, dass die PALOMA-4-Studie nur in Asien durchgeführt wurde. Es ist nicht klar, ob sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist umso problematischer, als dass die Daten der Studien PALOMA-2 und -4 als aggregierte Metaanalyse präsentiert werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führt an, dass die Daten zum Gesamtüberleben (OS) in Subgruppen der PALOMA-2-Studie nicht plausibel seien (Modul 4A, Seite 137 ff.). Dies kann keineswegs dafür verwendet werden, den fehlenden Nachweis</p>	<p>Zu den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität:</p> <p>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den aktuellen dritten Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, vorgenommen worden war. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuellen dritten Datenschnitt vom 15.11.2021. Dabei handelt es sich bei dem zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 um einen ungeplanten Datenschnitt, während der aktuelle dritte Datenschnitt präspezifiziert worden war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Der pharmazeutische Unternehmer begründete dieses Vorgehen im Dossier damit, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes für den Großteil der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines OS-Vorteils zu relativieren. Die Unterschiede sind entweder als zufällig einzustufen oder als Hinweis auf Mängel der Datenerhebung und Studiendurchführung zu sehen.</p> <p>Aufgrund von Mängeln in der Datenerhebung sind keine verwertbaren Daten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.</p> <p>Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.</p> <p>Weitere Kritik besteht u. a. an der Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes „Therapieabbruch wegen UE“ und an den Unterschieden in der Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in PALOMA-4 durch die Prüferärztinnen und Prüferärzte im Vergleich zu einer Bewertung durch ein unabhängiges Gremium.</p> <p>Insgesamt zeigt sich auch in den Daten der vorgelegten Daten zu Palbociclib aus den Studien PALOMA-2 und -4 eine Unsicherheit, die die Bewertung erschwert.</p> <p>Primärer Endpunkt beider Studien ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.</p>	<p>Behandlung bereits abgeschlossen war und davon auszugehen sei, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität im Wesentlichen unter der Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändert. Somit würden aus dem späteren Datenschnitt keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.</p> <p>Das IQWiG führt dazu in der Dossierbewertung aus, dass eine Annahme, die Symptomatik und Lebensqualität würden sich im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht sei. Zudem wurde konkret in der Studie PALOMA-2 die Lebensqualität teilweise auch über das Behandlungsende hinaus erhoben. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers entspricht zudem nicht den Befristungsaufgaben des G-BA, nach denen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden sollten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.</p> <p>Vom IQWiG wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 somit für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind. Zwar liegen im Dossier für die Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt dieser Studie vor, allerdings sind diese allein betrachtet nicht aussagekräftig. Damit liegen laut IQWiG</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In PALOMA-2 wurden 444 Patientinnen in den Arm Palbociclib + Letrozol und 222 Patientinnen in den Arm Placebo + Letrozol eingeschlossen. In PALOMA-4 wurden 169 Patientinnen in den Arm Palbociclib + Letrozol und 171 Patientinnen in den Arm Placebo + Letrozol eingeschlossen.</p> <p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>OS</u></p> <p><i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</i></p> <p>PALOMA-2</p> <p>1) Palbociclib + Letrozol 53,9 vs. Placebo + Letrozol 51,2 (Hazard Ratio (HR) 0,96; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,78–1,18); p = 0,676</p> <p>PALOMA-4</p> <p>2) Palbociclib + Letrozol 51,7 vs. Placebo + Letrozol 51,5 (HR 0,95; 95 % CI 0,70–1,29); p = 0,730</p> <p>Es besteht in keiner der beiden Studien ein statisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, sodass Palbociclib zu keinem Überlebensvorteil führt.</p> <p>UE</p> <p><u>Patientinnen mit Ereignis (%)</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p>	<p>insgesamt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Ferner führt das IQWiG in der Dossierbewertung aus, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. In der Gesamtschau legt das IQWiG dar, dass ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ergibt.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme äußert sich der pharmazeutische Unternehmer nicht zu diesem Kritikpunkt des IQWiG aus der Dossierbewertung. In der mündlichen Anhörung wiederholt der pharmazeutische Unternehmer auf Nachfrage, warum die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zum aktuellen finalen Datenschnitt entsprechend der Befristungsaufgabe eingereicht worden sind, seine Argumentation, dass aus dem aktuellen dritten Datenschnitt im Vergleich zum zweiten Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden könnten, geht aber nicht auf die Kritikpunkte des IQWiG ein.</p> <p>Der G-BA schließt sich der Kritik des IQWiG vollumfänglich an und stellt seinerseits auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens fest, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PALOMA-2 3) Palbociclib + Letrozol 27,3 vs. Placebo + Letrozol 17,1 PALOMA-4 4) Palbociclib + Letrozol 15,5 vs. Placebo + Letrozol 9,4 <i>Schwere UE (CTCAE Grad 3–5)</i> PALOMA-2 5) Palbociclib + Letrozol 83,1 vs. Placebo + Letrozol 31,1 PALOMA-4 6) Palbociclib + Letrozol 91,1 vs. Placebo + Letrozol 22,2 <i>Abbruch wegen UE</i> Abbruch von Palbociclib oder Placebo PALOMA-2 7) Palbociclib + Letrozol 14,2 vs. Placebo + Letrozol 5,9 PALOMA-4 8) Palbociclib + Letrozol 6,5 vs. Placebo + Letrozol 2,3 Abbruch aller Wirkstoffkomponenten PALOMA-2 9) Palbociclib + Letrozol 8,8 vs. Placebo + Letrozol 5,4 PALOMA-4</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>10) Palbociclib + Letrozol 6,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8 Spezifische UE <u>Patientinnen mit Ereignis (%)</u> <i>Alopezie</i> PALOMA-2</p> <p>11) Palbociclib + Letrozol 33,8 vs. Placebo + Letrozol 16,2 PALOMA-4</p> <p>12) Palbociclib + Letrozol 11,9 vs. Placebo + Letrozol 6,4 <i>Stomatitis</i> PALOMA-2</p> <p>13) Palbociclib + Letrozol 17,1 vs. Placebo + Letrozol 6,8 PALOMA-4</p> <p>14) Palbociclib + Letrozol 3,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8 <i>Schwere allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> PALOMA-2</p> <p>15) Palbociclib + Letrozol 17,1 vs. Placebo + Letrozol 6,8 PALOMA-4</p> <p>16) Palbociclib + Letrozol 3,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></p> <p>PALOMA-2</p> <p>17) Palbociclib + Letrozol 63,1 vs. Placebo + Letrozol 3,2</p> <p>PALOMA-4</p> <p>18) Palbociclib + Letrozol 42,3 vs. Placebo + Letrozol 1,8</p> <p>In allen der genannten UE finden sich höhere Nebenwirkungsraten in den Therapiearmen mit Palbociclib, sodass ein höherer Schaden durch Palbociclib nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen und verwerteten Daten zeigen, dass Palbociclib in dieser Indikation zu keinem Überlebensvorteil führt und, durch die numerisch höheren Nebenwirkungsraten, ein höherer Schaden nicht auszuschließen ist. Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ gilt für Palbociclib in der vorliegenden Indikation ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor.</p> <p>Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ein Zusatznutzen für Palbociclib nicht belegt.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Sherr CJ: A new cell-cycle target in cancer - inhibiting cyclin d-dependent kinases 4 and 6. *N Engl J Med* 2016; 375: 1920-1923.
2. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 64 - Palbociclib (Ibrance®) in combination with fulvestrant for the treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer: https://eprints.aihta.at/1114/1/DSD_HSO_Nr.64.pdf (letzter Zugriff: 19.10.2022). Wien; Stand: Januar 2017.
3. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Ibrance® 75/100/125 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2021.
4. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E et al.: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: an FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3475-3483.
5. Gelmon KA, Cristofanilli M, Rugo HS et al.: Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Breast J* 2020; 26: 368-375.
6. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA et al.: Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to 5 years of follow-up. *Oncologist* 2021; 26: e749-e755.
7. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K et al.: Progression-free survival outcome is independent of objective response in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib plus letrozole compared with letrozole: analysis from PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20: e173-e180.
8. Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al.: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 719-729.
9. Xu B, Hu X, Li W et al.: Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer* 2022; 175: 236-245.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Palbociclib (Mammakarzinom), Nr. 701, A18-63, Version 1.0, Stand: 20.12.2018: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Palbociclib/Palbociclib-NB.pdf (letzter Zugriff: 19.10.2022). Berlin, Stand: 23. Januar 2019.

5.6 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	<< 24. Oktober 2022 >>
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance IQWiG-Bericht – Nr. 1431, Dossierbewertung, Version 1.0, 29.09.2022
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.43	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Dossierbewertung A22-66, Stand vom 29.09.2022, zu Palbociclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht als patientenrelevanten Endpunkt (1, 2). Nach der Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <p>Für Patient:innen im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung der Patient:innen zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4).</p> <p>Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für die Patient:innen ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (5). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (6), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für die Patient:innen dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patient:innen (5–8).</p> <p>Schließlich erachten auch Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (9).</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant</p>	<p>von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	
I.43	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität.</u></p> <p>In der Dossierbewertung A22-66, Stand vom 29.09.2022, zu Palbociclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht als patientenrelevanten Endpunkt (1, 2).</p> <p>Nach der Auffassung von Roche ist die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nächstfolgende Therapie wurde aufgrund der damit verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt (siehe z.B. Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib) (10).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	<p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Modul 4A: Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer; 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom; 1L): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte - Nr. 1431 Auftrag A22-66 Version: 1.0; 2022.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand 2021. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf [aufgerufen am: 21.03.2022].
4. Deutsche Krebsgesellschaft. Onkologie, Leitlinienprogramm Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 - Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL, 2021.
5. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*; 37:154–60, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.
6. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
7. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-oncology : journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer*; 18(12):1273–80, 2009.
8. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*; 3(3):164–73, 2009. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.
9. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 142(3):603–9, 2013. doi: 10.1007/s10549-013-2734-4.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation - über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib: Vom 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].

5.7 Stellungnahme des vfa - Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Palbociclib (Ibrance) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer ist zugelassen für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurde durch den G-BA unter anderem das AMNOG-bewertete Palbociclib selbst in Kombination mit Fulvestrant sowie andere CDK4/6-Inhibitoren, aber auch Anastrozol, Letrozol oder Fulvestrant, festgelegt. Bei der erstmaligen Bewertung im Jahr 2016 sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus, da die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Erstbewertung vorläufig waren. In der aktuellen Bewertung sieht das IQWiG einen Beleg für einen geringeren Nutzen, da sich in der Gesamtschau ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol ergeben würden. Vorteile bei PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurden nicht berücksichtigt. Der Hersteller hat im Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Patientenrelevanz der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</p> <p>Der Hersteller konnte im Dossier mittels Meta-Analyse Vorteile in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigen. Dies sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da es sich nach Auffassung des vfa um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Palbociclib A22-66
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. Es besteht daher ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven (HR+) und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-negativen (HER2-) metastasierten Mammakarzinom die endokrin-basierte Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen [1-4]. In der klinischen Routine kommen hier bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [1-4]. Jedoch entwickeln die meisten Patientinnen unter endokriner Therapie eine Resistenz [5]. Eine wesentliche Ursache ist die Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Retinoblastom-Protein vermitteln. Dadurch wird der Übergang von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase getriggert und es kommt zur Zellzyklusprogression und Tumorphiliferation [6].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [7-14]. In Hinblick auf die hohe Effektivität, bei gleichzeitig gut kontrollierbaren Nebenwirkungen und ähnlicher Lebensqualität wie unter alleiniger endokriner Therapie, wird die Kombination der endokrinen Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und ist daher klinischer Standard [1-4]. Etwa 70-80% aller Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom erhalten in der 1. Therapielinie in Deutschland einen CDK4/6-Inhibitor [15]. Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen. Wir befürchten, dass durch die negative Nutzenbewertung einer international anerkannten und mittlerweile routinemäßig eingesetzten Standard-Behandlung ein relevanter Versorgungsnachteil für Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom entsteht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 13	<p>Verzerrungspotential</p> <p>Das IQWiG schätzt das Verzerrungspotential der PALOMA-2 Studie für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als hoch ein.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt wird. In seiner Nutzenbewertung zum Verfahren A18-63 (PALOMA-3 Studie) wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotential angegeben. Das IQWiG hatte dies damals mit den unterschiedlichen Anteilen an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung begründet. Dies ist nicht konsistent zur aktuell vorliegenden Nutzenbewertung (A22-66). Aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit und der nachfolgenden multiplen Therapielinien schätzen wir das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch ein. Insbesondere war die nachfolgende Tumortherapie in den Therapiearmen nicht einheitlich: so erhielten in der PALOMA-2 Studie 27% der Patientinnen im Kontrollarm nachfolgend einen CDK4/6 Inhibitor im Vergleich zu lediglich 12% im Palbociclib-Arm; auch wurde im</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrollarm eine nachfolgende Chemotherapie häufiger eingesetzt (62% im Vergleich zu 55%) [16]. Zudem war der Anteil der Patientinnen mit fehlender Information zum Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Armen divergent (13% fehlende Daten im Palbociclib-Arm im Vergleich zu 21% im Placebo-Arm) [16].</p> <p>Auf der anderen Seite werden die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B) nicht in Betracht gezogen. Das IQWiG begründet dies dadurch, dass nur Daten zum 2. Datenschnitt vorlägen. Zu diesem Zeitpunkt war die Behandlung jedoch für 70,5% der Patientinnen im Interventionsarm und für 86 % der Patientinnen im Vergleichsarm abgeschlossen. Nebenwirkungen unter Palbociclib, welche die Lebensqualität einschränken könnten, treten jedoch vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Daher ist nicht zu erwarten, dass die Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt zu einem anderen Ergebnis geführt hätte. Unsere klinische Erfahrung entspricht den Ergebnissen der im Rahmen der PALOMA-2 Studie erhobene Lebensqualität: die Behandlung mit Palbociclib führt vor allem zu Beginn der Behandlung zu Blutbildveränderungen (Neutropenien) [17, 18]. Insbesondere Neutropenien sind lediglich laborchemisch messbar (und damit</p>	<p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch gut zu überwachen), persistieren nicht und sind für die Patientin nicht spürbar. Da der CDK4/6-Inhibitor-induzierten Neutropenie eine andere patho-physiologische Ursache zu Grunde liegt als unter einer klassischen Chemotherapie, lässt sich diese einerseits durch Dosismodifikation leicht beheben, andererseits sind Infektionen, febrile Neutropenien und Hospitalisationen sehr selten [19]. Entsprechend verschlechtert sich unter der Therapie mit Palbociclib die Lebensqualität nicht [17]. Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist die sehr gute Verträglichkeit von CDK4/6-Inhibitoren im Allgemeinen und von Palbociclib im Speziellen unbedingt zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir sehen das Verzerrungspotential bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch an. Zudem sollten die Endpunkte Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die sehr gute Verträglichkeit von Palbociclib berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches von nationalen und internationalen so formuliert wird [1-4]. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [20, 21]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [1, 3]. Im Rahmen der PALOMA-2 Studie konnte durch die Hinzunahme von Palbociclib zu Letrozol eine Verdoppelung des Progressionsfreien Überlebens erreicht werden (medianes PFS: 24,8 vs. 14,5 Monate; HR 0,58 95% KI 0,46-0,72; P<0,0001) [12].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreie Überleben ist ein wesentlicher patientenrelevanter Endpunkt. Bei vergleichbarer</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität sehen wir einen geringen Zusatznutzen für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom.	<p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, GS, Biganzoli, L, Boyle, F, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, El Saghir, NS, Elzayat, M, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Gligorov, J, Haidinger, R, Harbeck, N, Hu, X, Kaufman, B, Kaur, R, Kiely, BE, Kim, SB, Lin, NU, Mertz, SA, Neciosup, S, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Prat, A, Penault-Llorca, F, Rugo, HS, Sledge, GW, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Wiseman, T, Xu, B, Norton, L, Costa, A and Winer, EP, *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649. 10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, DK, AWMF), *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2021.
3. Rugo, HS, Rumble, RB, Macrae, E, Barton, DL, Connolly, HK, Dickler, MN, Fallowfield, L, Fowble, B, Ingle, JN, Jahanzeb, M, Johnston, SR, Korde, LA, Khatcheressian, JL, Mehta, RS, Muss, HB and Burstein, HJ, *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 3069-103. 10.1200/JCO.2016.67.1487
4. Thill, M, Luftner, D, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banyas-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, Budach, W, Dall, P, Fallenberg, EM, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Gluz, O, Harbeck, N, Heil, J, Huober, J, Jackisch, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Lux, M, Maass, N, Mundhenke, C, Nitz, U, Park-Simon, TW, Reimer, T, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Witzel, I, Wockel, A, Muller, V, Janni, W and Ditsch, N, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022*. Breast Care (Basel), 2022. **17**(4): p. 421-429. 10.1159/000524789
5. Cardoso, F, Bischoff, J, Brain, E, Zotano, AG, Luck, HJ, Tjan-Heijnen, VC, Tanner, M and Aapro, M, *A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(5): p. 457-65. 10.1016/j.ctrv.2012.06.011
6. Hamilton, E and Infante, JR, *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 129-38. 10.1016/j.ctrv.2016.03.002
7. Gao, JJ, Cheng, J, Prowell, TM, Bloomquist, E, Tang, S, Wedam, SB, Royce, M, Krol, D, Osgood, C, Ison, G, Sridhara, R, Pazdur, R, Beaver, JA and Amiri-Kordestani, L, *Overall survival in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor plus fulvestrant: a US Food and Drug Administration pooled analysis*. Lancet Oncol, 2021. **22**(11): p. 1573-1581. 10.1016/S1470-2045(21)00472-1
8. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Sondhi, M, Wang, Y, Chakravarty, A, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T and Jerusalem, G, *Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2020. **382**(6): p. 514-524. 10.1056/NEJMoa1911149

9. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Conte, P, Lu, Y, Barriga, S, Hurt, K, Frenzel, M, Johnston, S and Llombart-Cussac, A, *The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2020. **6**(1): p. 116-124. 10.1001/jamaoncol.2019.4782
10. Tripathy, D, Im, SA, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, SA, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, KH, Babu, KG, Wheatley-Price, P, De Laurentiis, M, Im, YH, Kuemmel, S, El-Saghir, N, Liu, MC, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, YS, *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(7): p. 904-915. 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
11. Turner, NC, Slamon, DJ, Ro, J, Bondarenko, I, Im, SA, Masuda, N, Colleoni, M, DeMichele, A, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Andre, F, Puyana Theall, K, Huang, X, Giorgetti, C, Huang Bartlett, C and Cristofanilli, M, *Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1926-1936. 10.1056/NEJMoa1810527
12. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1925-1936. 10.1056/NEJMoa1607303
13. Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Di Leo, A, *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): p. 3638-3646. 10.1200/JCO.2017.75.6155
14. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Petrakova, K, Blackwell, KL, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA, Mondal, S, Su, F, Miller, M, Elmeliegy, M, Germa, C and O'Shaughnessy, J, *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. Ann Oncol, 2018. **29**(7): p. 1541-1547. 10.1093/annonc/mdy155
15. Engler, T, Fasching, PA, Luftner, D, Hartkopf, AD, Muller, V, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Haberle, L, Ettl, J, Wallwiener, M, Beckmann, MW, Hein, A, Belleville, E, Uhrig, S, Wimberger, P, Hielscher, C, Kurbacher, CM, Wuerstlein, R, Untch, M, Taran, FA, Enzinger, HM, Krabisch, P, Welslau, M, Maasberg, M, Hempel, D, Lux, MP, Michel, LL, Janni, W, Wallwiener, D, Brucker, SY, Fehm, TN and Schneeweiss, A, *Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT*. Geburtsh Frauenheilk (IF: 2,984), 2022. **82**(10): p. 1055-1067. 10.1055/a-1880-0087
16. Finn, RS, Rugo, HS, Dieras, VC, Harbeck, N, Im, S-A, Gelmon, KA, Walshe, JM, Martin, M, Gregor, MCM, Bananis, E, Gauthier, ER, Lu, DR, Kim, S and Slamon, DJ, *Overall*

- survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2.* Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(17_suppl): p. LBA1003-LBA1003. 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
17. Rugo, HS, Dieras, V, Gelmon, KA, Finn, RS, Slamon, DJ, Martin, M, Neven, P, Shparyk, Y, Mori, A, Lu, DR, Bhattacharyya, H, Bartlett, C, Iyer, S, Johnston, S, Ettl, J and Harbeck, N, *Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial.* Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 888-894. 10.1093/annonc/mdy012
 18. Richardson, D, Zhan, L, Mahtani, R, McRoy, L, Mitra, D, Reynolds, M, Odom, D, Hollis, K, Kaye, JA, Jones, C and Hargis, J, *A prospective observational study of patient-reported functioning and quality of life in advanced and metastatic breast cancer utilizing a novel mobile application.* Breast Cancer Res Treat, 2021. **187**(1): p. 113-124. 10.1007/s10549-020-06082-7
 19. Hu, W, Sung, T, Jessen, BA, Thibault, S, Finkelstein, MB, Khan, NK and Sacca, AI, *Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies.* Clin Cancer Res, 2016. **22**(8): p. 2000-8. 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421
 20. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, *Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry.* Breast, 2018. **37**: p. 154-160. 10.1016/j.breast.2017.08.008
 21. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, *Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3.* ESMO Jahrestagung, 2018.

5.9 Stellungnahme Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Palbociclib/Ibrance®
Stellungnahme von	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Palbociclib (Ibrance®) zugelassen „zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Aromatasehemmer• in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten“ (1). <p>Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung sind postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie.</p> <p>Stemline Therapeutics Switzerland GmbH beabsichtigt, für den Wirkstoff Elacestrant zur „Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach mindestens einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist“ eine Zulassung zu beantragen und diesen anschließend in Verkehr zu bringen.</p> <p>Stemline Therapeutics Switzerland GmbH nimmt als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Abemaciclib (Verzenios®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 53/130, Zeilen 25 und 26	<p>Anmerkungen IQWiG</p> <p>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte das IQWiG die Patientenrelevanz der Endpunkte der PALOMA-2 und PALOMA-4 Studie fest. Dabei werden folgende Morbiditätsendpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS) - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie <p>Das IQWiG begründet die Nichtberücksichtigung dieser Endpunkte nicht (2).</p> <p>Stellungnahme Stemline Therapeutics Switzerland GmbH</p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (3). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwer-wiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Progressionsfreies Überleben wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Stemline ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte progressionsfreies Überleben und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie die Remissionsdauer für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen sind. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollten.</p>	<p>Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation - IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten - Stand Juli 2022. 2022.
2. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1431 Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5853/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palciclib_D-834.pdf].
3. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
4. EMA. Europäische Arzneimittelagentur. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration 2008 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf].

5.10 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	24. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance®): 2022-07-01-D-834
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Palbociclib ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffgruppe von CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Die Zulassung umfasst dabei sowohl die Kombination mit einem Aromatasehemmer als auch die Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Antagonisten kombiniert werden [1].</p> <p>Die Nutzenbewertung, auf welche sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, fokussiert sich dabei ausschließlich auf die Kombination mit einem Aromatasehemmer. Gegenstand der Nutzenbewertung sind dabei postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie. Anlass der Nutzenbewertung ist eine Befristung des Beschlusses vom 15.10.2020 bis zum 01.07.2022 [2].</p> <p>Neben Palbociclib sind im Anwendungsgebiet außerdem die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib zugelassen. Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hält dabei die Zulassung für Ribociclib und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Palbociclib.</p> <p><u>Zum Ergebnis des Zusatznutzens</u></p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung listet das IQWiG die Effekte aus der Bewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu Letrozol auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wodurch ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs und die spezifischen (schweren) UEs (Alopezie und Stomatitis, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und Untersuchungen) leitet das IQWiG basierend auf den Ergebnissen der PALOMA-2 einen Beleg für einen höheren Schaden durch die Hinzunahme von Palbociclib ab.</p> <p>Insgesamt leitet das IQWiG einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ab. Die vorgelegten Daten zum Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom IQWiG als nicht bewertbar beurteilt und damit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dabei wird auch auf die Darstellung der vom pU vorgelegten Studienergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verzichtet [2].</p> <p>Novartis merkt an, dass für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) im Vergleich zu Letrozol klinische Daten zur Morbidität (EQ-5D VAS; Verschlechterung um validierte MID sowie um $\geq 15\%$) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B; um validierte MID sowie um $\geq 15\%$) vorliegen. Dabei hat der pU die Ergebnisse der Einzelstudien PALOMA-2 und PALOMA-4 vorgelegt sowie eine Metaanalyse zu beiden Instrumenten. Diese Daten werden vom IQWiG jedoch als nicht verwertbar eingestuft, zum einen da die Analysen zur Studie PALOMA-2 nicht dem aktuellen, geplanten Datenschnitt vom</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerFO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>15.11.2021 entstammen, sondern auf dem älteren und nicht präspezifizierten 2. Datenschnitt beruhen, zum anderen da für alle Endpunkte der PALOMA-4 aus Sicht des IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Andererseits konstatiert das IQWiG, „dass für die patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht von einem wesentlichen Informationsgewinn durch den 3. Datenschnitt auszugehen ist.“ [2, 3]</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse zur EQ-5D VAS und zum FACT-B liefern wichtige Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten und sollten daher berichtet und anschließend in ihrer Aussagesicherheit bewertet werden. Aus Sicht von Novartis sollte auf eine Darstellung und Berücksichtigung der Daten nicht gänzlich verzichtet werden, sondern eine Darstellung und Bewertung im Rahmen des Gesamtkontextes erfolgen. Dabei sollten die vom IQWiG genannten Limitationen, insbes. des Fehlens von Analysen für die Studie PALOMA-2, im Rahmen der Aussagesicherheit bewertet werden, anstatt insgesamt auf eine Berücksichtigung zu verzichten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Ibrance: EPAR - Product Information. Last updated: 21/07/2021. 2021 [abgerufen am 24.10.2022]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1431. Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-66, Version 1.0, Stand: 29.09.2022. 2022 [abgerufen am 24.10.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5853/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib_D-834.pdf.
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Stand: 29.06.2022. 2022 [abgerufen am 24.10.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5852/2022_06_29_Modul4A_Palbociclib.pdf.

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Palbociclib
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die zweite, erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (Ibrance®) beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom findet nach Ablauf der im vorherigen Verfahren festgelegten Befristung statt. Diese Neubewertung beschränkt sich auf den Einsatz von Palbociclib in der Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstlinie postmenopausal</td> <td>Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen <i>oder</i></td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>geringer</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Erstlinie postmenopausal	Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen <i>oder</i>	gering	Hinweis	geringer	Beleg	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit																	
Erstlinie postmenopausal	Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen <i>oder</i>	gering	Hinweis	geringer	Beleg																	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ribociclib / NSAI <i>oder</i> Abemaciclib / NSAI <i>oder</i> Ribociclib / Fulvestrant <i>oder</i> Abemaciclib / Fulvestrant <i>oder</i> Palbociclib / Fulvestrant <i>oder</i> Exemestan/Everolimus				
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungsstandard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-) adjuvanten Situation und vom Eintritt des Rezidivs ab. Für dieses Verfahren zu Palbociclib ist ein indirekter Vergleich mit den anderen, in dieser Indikation zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren erforderlich. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist PALOMA-2, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, zum Vergleich von Letrozol / Palbociclib vs Letrozol. 					

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Bei postmenopausalen Patientinnen führte die Kombination Letrozol / Palbociclib gegenüber Letrozol zur Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag im Palbociclib-Arm höher als im Kontrollarm, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war ebenfalls erhöht.- Bei den Parametern des Patient-Reported-Outcome und der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie.- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Palbociclib in der Erstlinientherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind inzwischen drei CDK4/6 Inhibitoren zur Kombination mit endokriner Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom in der Erstlinientherapie zugelassen. Daten direkter Vergleiche liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich zeigt sich ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum. Der positive Einfluss der drei CDK4/6-Inhibitoren auf das progressionsfreie Überleben ist ähnlich. Beim Gesamtüberleben sind die Ergebnisse unterschiedlich. In der Zulassungsstudie zu Ribociclib wurde die Gesamtüberlebenszeit gegenüber Placebo signifikant verlängert. Bei Palbociclib ist der Unterschied statistisch nicht signifikant, ebenso in der aktuellen Interimsanalyse zu Abemaciclib.</p>	
2. Einleitung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das HR-positive, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom ist eine nicht heilbare Erkrankung. Durch den Einsatz neuer Arzneimittel konnten in den letzten Jahren die Ansprechraten der endokrin basierten Therapie erhöht und die progressionsfreie und zum Teil auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert werden. Eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit, bei gleichzeitig möglichst lang andauerndem Erhalt einer hohen Lebensqualität (z.B. durch Reduktion von Symptomen) sind die beiden wichtigsten Therapieziele in dieser inkurablen Behandlungssituation. Hieraus ergibt sich auch, dass Therapien mit spürbaren Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Nebenwirkungen, die durch die Patientin nicht wahrgenommen werden (z.B. Laborveränderungen) spielen, sofern die oben genannten Therapieziele erreicht werden, eine untergeordnete Rolle. Entsprechend sollte eine Chemotherapie so lange wie möglich vermieden werden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Postmenopausale Patientinnen bilden die größte Gruppe der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die endokrin-basierte Therapie stellt die erste Therapieoption beim HR-positivem Mammakarzinom dar [1-4]. Hierfür kommen folgende Substanzkombinationen in Frage:</p> <ul style="list-style-type: none">• CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor• CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<ul style="list-style-type: none"> • Aromatase-Inhibitor Monotherapie • Fulvestrant Monotherapie • Tamoxifen Monotherapie <p>Die Wahl des endokrinen Partners orientiert sich an Vortherapien und Komorbiditäten. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in der endokrinen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patienten² Design³</th> <th>Kontroll e</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N⁵</th> <th>RR⁶</th> <th>PFÜ⁷ HR⁸</th> <th>ÜL⁹ HR⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PALOMA-2 [5, 6]</td> <td>Erstlinie postmeno- -pausal</td> <td>nsAI</td> <td>nsAI + Palbociclib</td> <td>666</td> <td>35 vs 42</td> <td>14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001</td> <td>51,2 vs 53,9 0,96 n.s.</td> </tr> </tbody> </table>		Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontroll e	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	PALOMA-2 [5, 6]	Erstlinie postmeno- -pausal	nsAI	nsAI + Palbociclib	666	35 vs 42	14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001	51,2 vs 53,9 0,96 n.s.						
Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontroll e	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸																
PALOMA-2 [5, 6]	Erstlinie postmeno- -pausal	nsAI	nsAI + Palbociclib	666	35 vs 42	14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001	51,2 vs 53,9 0,96 n.s.																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
PALOMA-4, Dossier	Erstlinie postmeno pausal	Letrozol	NSAI + Palbociclib	340		13,9 vs 21,5 0,68 p = 0,0018	51,5 vs 51,7 0,95 n.s.	
MONOLEES A-2 [7, 8]	Erstlinie postmeno -pausal	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	30 vs 43	16,0 vs 27,6 0,57 p < 0,001	51,4 vs 63,9 0,76 p = 0,008	
MONARCH-3 [9, 10]	Erstlinie postmeno -pausal	nsAI	NSAI + Abemaciclib	493	37 vs 50	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	54,5 vs 67,1 0,754 p = 0,0301	

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ –

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Palbociclib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen zwar dem Zulassungsstatus, aber nicht dem empfohlenen Therapiestandard. Behandlungsstandard ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation ab und vom Eintritt des Rezidivs ab.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist PALOMA-2, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Palbociclib. Basis dieses Verfahren sind die Daten des Dossiers des pU mit dem finalen Datenschnitt vom 15. November 2021.</p> <p>Dazu legt der pU die Daten von PALOMA-4 vor, einer multizentrischen, doppelblind-randomisierten Studien aus dem asiatischen Raum. Hier erfolgte die Randomisierung 1:1.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei postmenopausalen Patientinnen führt Palbociclib weder in PALOMA-2 noch in PALOMA-4 zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die Postprogressionstherapie zeigte ein Ungleichgewicht mit einer höheren Rate im Kontrollarm: 85,6 vs 72,5%. Insbesondere erhielten mehr Patientinnen eine Chemotherapie: 60,4 vs 49,8%. Patientinnen im Kontrollarm erhielten eine etwas höhere Rate an CDK4/6-Inhibitoren, 8,6 vs 4,6%.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Verfo des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei den postmenopausalen Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit in PALOMA-2 fast verdoppelt (Median 13,1 Monate (HR 0,56). Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit führte auch zur Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung nachfolgender Therapien einschl. Chemotherapie.</p> <p>In PALOMA-4 war der Unterschied beim PFÜ ebenfalls signifikant (Median 7,6 Monate (HR 0,68).</p> <p>Die Ansprechraten lagen in den Palbociclib-Armen höher als in den jeweiligen Kontroll-Armen.</p> <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PALOMA-2 mittels der validierten Fragebögen FACT-B und EQ-5D erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in PALOMA-2 häufiger im Palbociclib-Arm als im Kontroll-Arm auf: PALOMA-2: 27,5 vs 17,1%.</p> <p>Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Die Rate febriler Neutropenien lag bei 2,3 vs 0%.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag in den beiden Studien jeweils signifikant höher im Palbociclib- als im Placebo-Arm. Sie betrug 14,2 vs 5,9% in PALOMA-2 und 6,0 vs 1,8% in PALOMA-4.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE ≥ Grad 3) mit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG weiterhin eine Methodik zur umfassenden Erfassung der Morbidität, hier insbesondere des progressionsfreien Überlebens.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Palbociclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Palbociclib Erstlinientherapie: 3</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Palbociclib ist einer von drei, von der EMA zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren, die in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden können.</p> <p>Auch in der finalen Analyse der Zulassungsstudie PALOMA-2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib beim progressionsfreien Überleben, dieser wurde in PALOMA-4 bestätigt.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Alle nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinoms empfehlen CDK4/6-Inhibitoren. Entsprechend ist jetzt ein Vergleich mit Abemaciclib oder Ribociclib</p>	<p>Zur Gesamtbewertung:</p> <p>Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indiziert. Hier bietet sich insbesondere ein Vergleich mit Ribociclib an, da die Daten etwas reifer sind.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Wir sind überzeugt, dass das Nicht-Auftreten eines Rezidivs ein Patienten-relevanter Endpunkt ist. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 gewählt. Der zusätzliche sekundäre Endpunkt einer Verbesserung der Lebensqualität wurde in PALOMA-2 nicht erreicht.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Palbociclib deutlich höher als im Kontrollarm. Der Unterschied beruhte fast ausschließlich auf der hohen Rate von hämatologischen Nebenwirkungen unter Palbociclib. Diese werden in den Laboruntersuchungen erfasst, aber von den Patientinnen nicht gespürt. Entsprechend wurde auch die Lebensqualität durch Palbociclib nicht negativ beeinflusst. Die Rate febriler Neutropenien war niedrig.</p>	<p>Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die endokrin-basierte Therapie ist Standard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom. Sie besteht aus der Kombination eines direkt endokrin wirksamen Arzneimittels mit einem CDK4/6-Inhibitor. In der finalen Auswertung bestätigt sich der positive Einfluss von Palbociclib auf das progressionsfreie Überleben. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.</p>	<p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

- AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Endokin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Status März 2020. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met._MaCa_MASTER_final_20210301_inklREF.pdf
- Onkopedia: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)
- Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
- Finn RS, Rugo HS, Dieras VC et al.: Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. Meeting Abstract, ASCO Annual Meeting 2022, LBA 1003. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. NEJM 386:942-950, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2114663](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663)
- Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35: 3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
- Goetz MP et al.: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. ESMO Congress 2022, LBA15. [https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-](https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2022/abstract/15)

[2022/news/monarch-3-trend-for-improved-overall-survival-with-abemaciclib-plus-aromatase-inhibitor-in-advanced-breast-cancer](#)

- <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-7-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Palbociclib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2022
von 11:00 Uhr bis 12:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Glastetter

Frau Dr. Dzieran

Frau Schmitter

Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Laufenböck

Frau Meindl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Lehmann

Frau PD Dr. Korfel

Angemeldete Teilnehmende der **Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU):**

Frau Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmende der **Firma Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Mißbach

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Hofstetter-Springauf

Herr Lüdemann

Angemeldete Teilnehmende der **Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kreuzeder

Frau Dr. Handrock

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Emons

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wie immer montags Anhörungen. In dieser Anhörung beschäftigen wir uns mit Palbociclib. Wir hatten bereits mehrfach Neubewertungen nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und als pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Roche Pharma und Stemline Therapeutics sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH müssten anwesend sein: Frau Glastetter, Frau Dzieran, Frau Schmitter und Herr Kullack, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner – die sehe ich nicht – und Herr Professor Dr. Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Emons, für MSD Frau Meindl – Fragezeichen –, für Lilly Frau Lehmann und Frau Korfel, für Roche Frau Dr. Mißbach und Frau Dr. Luig – Fragezeichen –, für Stemline Therapeutics Switzerland Frau Dr. Hofstetter-Springauf und Herr Lüdemann, für Novartis Frau Dr. Kreuzeder und Frau Dr. Handrock sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ich frage noch einmal: Frau Lüftner, habe ich Sie jetzt wiedergefunden? – Nein, Frau Lüftner ist noch abgängig. Dann werden wir weiter der Dinge harren, während uns jetzt der pharmazeutischen Unternehmer, sofern er es möchte, eine kurze Bewertung der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen dieses Neubewertungsverfahrens nach Fristablauf geben kann. Wer macht das für den pU? – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Ich werde Ihnen die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Palbociclib in der Teilpopulation Erstlinientherapie von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer vorstellen. Anschließend wird Frau Dr. Glastetter die Bedeutung von Palbociclib für die Versorgung der Patientinnen darstellen.

Wenn Sie damit einverstanden sind, stellen sich meine Kolleginnen und Kollegen kurz selbst vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Glastetter (Pfizer): Guten Morgen. Ich leite das medizinisch-wissenschaftliche Team für Brustkrebs bei Pfizer und übergebe an meine Kollegin Johanna Dzieran.

Frau Dzieran (Pfizer): Guten Morgen. Ich arbeite im Team von Frau Glastetter und war mit verantwortlich für das Nutzenbewertungsdossier. Ich übergebe an Herrn Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Guten Morgen. Ich bin im Team von Frau Schmitter und verantwortlich für die Statistik im Dossier.

Frau Schmitter (Pfizer): Fast auf den Tag genau vor sechs Jahren wurde Palbociclib in Europa zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Inverkehrbringen haben wir die

Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 vorgelegt. Der G-BA kam damals im Rahmen seiner Bewertung zu dem Schluss, die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 lediglich supportiv heranzuziehen. In den tragenden Gründen zum Beschluss im Mai 2017 wird dieses Vorgehen folgendermaßen begründet: Die Studie PALOMA-1 weist neben einer geringeren Stichprobengröße eine begrenzte Aussagekraft auf. Aufgrund ihres offenen Studiendesigns und methodischen Limitation ist PALOMA-1 sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene als potenziell hochverzerrt zu betrachten. Obwohl die Studie PALOMA-1 nur supportiv für die Nutzenbewertung ist, wurden die Ergebnisse für einen neuen Datenschnitt der Studie ergänzend im Anhang des aktuellen Moduls 4 dargestellt.

Ergebnisse aus der Studie PALOMA-4 dagegen liegen für die aktuelle Nutzenbewertung erstmalig vor. Um eine Bewertung dieser Studie zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse zusammen mit den aktuellen Ergebnissen der Studie PALOMA-2 in Modul 4 des Dossiers dargestellt. Es liegt somit die gesamte verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung vor.

Apropos Ergebnisse der Studie PALOMA-2: Der G-BA-Beschluss vom Mai 2017 zur Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie wurde befristet. Grund dafür war, dass es noch keine finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-2 gab. Da die Patientinnen erfreulicherweise langsamer als ursprünglich angenommen verstarben, wurde die für die finale Analyse erforderliche Anzahl an Todesfällen erst im November 2021 erreicht. Der Vorteil im medianen Gesamtüberleben für Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol war statistisch nicht signifikant.

Wir sind davon überzeugt, dass dies nicht der tatsächlichen Wirksamkeit von Palbociclib entspricht. Bei genauerer Betrachtung fallen Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf, die unplausibel sind. Für viele Patientinnen fehlen Informationen zu ihrem Überleben. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG Performance Status von null ist dies im Letrozol-Arm bei über 25 Prozent und im Palbociclib-Arm bei über 10 Prozent der Fall. Es gibt also auch ein deutliches Ungleichgewicht der fehlenden Werte zwischen den beiden Armen. Dies deutet darauf hin, dass das Fehlen dieser Informationen nicht zufällig ist und sich somit auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auswirkt. So wurde in dieser Subgruppe auch ein medianes Gesamtüberleben im Letrozol-Arm beobachtet, das der bekannten Evidenz widerspricht.

In den Subgruppen, in denen die Anteile der fehlenden Werte ausgeglichener sind, zeigt sich tendenziell ein Vorteil im Gesamtüberleben für Palbociclib. In der Subgruppe der Patientinnen, deren krankheitsfreie Zeit nach Metastasierung mehr als zwölf Monate betrug, unterscheiden sich die Anteile der fehlenden Werte in den beiden Armen nur wenig. Direkt zeigt sich der Vorteil von Palbociclib deutlich. Die Patientinnen im Palbociclib-Arm leben 20 Monate länger als im Letrozol-Arm.

Aus diesen und möglichen weiteren Gründen konnte ein Vorteil von Palbociclib im Vergleich zu Letrozol in der Studie PALOMA-2 leider nicht gezeigt werden. Gleichzeitig liegt für Palbociclib eine Vielzahl von klinischen Studien und Studien aus dem Versorgungsalltag vor, die alle übereinstimmend gute Ergebnisse beim Gesamtüberleben für Palbociclib zeigen. Hier ist besonders eine Studie aus den USA hervorzuheben, in der Daten aus der Versorgung von knapp 2.900 Patientinnen ausgewertet wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von etwa zwei Jahren zeigte sich sowohl bei der nichtadjustierten als auch bei der adjustierten Analyse ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben für die Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer allein.

Insgesamt besteht aus Sicht von Pfizer ein geringer Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zu Letrozol aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben sowie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. – Für die Einordnung der hohen

Bedeutung von Palbociclib in der Versorgung übergebe ich nun an meine Kollegin Esther Glastetter.

Frau Glastetter (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind sehr enttäuscht darüber, dass der positive Effekt der Palbociclib-Therapie auf die Verlängerung des Überlebens in der PALOMA-2 Studie oder in dieser vorliegenden Analyse nicht gezeigt werden konnte. Die nun vorliegende Nutzenbewertung wird dem Stellenwert von Palbociclib in der deutschen Versorgung von Brustkrebspatientinnen aber auch nicht ganz gerecht. Palbociclib ist der erste CDK4/6-Inhibitor, der in der Indikation entwickelt wurde. Es ist wichtig, zu wissen, dass sich in den 20 Jahren zuvor die Therapiemöglichkeiten für diese Patientinnen wenig verbessert hatten.

Das PALOMA-Studienprogramm wurde so konzipiert, dass ein innovativer therapeutischer Ansatz mit deutlichen Signalen für Wirksamkeitsvorteile aus frühen Studien möglichst vielen Patientinnen zugänglich gemacht werden konnte. Die Patientinnenzentrierung ist in diesem PALOMA-Studienprogramm sehr gut reflektiert. Der primäre Endpunkt der Studie PALOMA-2 ist statistisch signifikant. Wir sprechen hier von einem Vorteil im reinen progressionsfreien Überleben von zehn Monaten in der finalen PFS-Analyse. Bei der in diesem Dossier vorgelegten Analyse sind es sogar 13 Monate. Damit wird das PFS durch Hinzunahme von Palbociclib nahezu verdoppelt. Dieser Vorteil ist klinisch und für Patienten relevant.

Neben Progressangst und häufig mit Progress verbundener Verschlechterung von Lebensqualität haben die Patientinnen nach Progress zwar weitere gute Behandlungsmöglichkeiten, doch diese sind oft mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden, weshalb eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ebenfalls relevant ist. Vor der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren betrug die Lebenserwartung dieser Patientinnen in dem Stadium der Erkrankung circa drei Jahre. Die Patientinnen erhielten hierbei zu gleichen Teilen etwa endokrine Monotherapie, die hier die Vergleichstherapie stellt, oder eine Chemotherapie. Nach der Einführung von CDK4/6-Inhibitoren sind es viereinhalb bis mehr als fünf Jahre Überleben. In der PALOMA-2-Studie lebt mehr als ein Drittel der Patienten noch mindestens sieben Jahre nach Therapiebeginn.

Solche guten Überlebenszeiten zeigen sich für Palbociclib auch in ergänzenden Studien. Neben den pivotalen Zulassungsstudien wurden die Wirksamkeit und Patientenrelevanz in zahlreichen unabhängigen Studien und in versorgungsrelevanten Analysen gezeigt, zuletzt im nationalen unabhängigen PRAEGNANT-Register. Patientinnen, die 2017 die Erstlinientherapie mit Palbociclib begonnen haben, erreichen ein medianes Gesamtüberleben von über fünf Jahren.

Leider gibt es keine Krebstherapie, die vollkommen nebenwirkungsfrei ist. Durch die Hinzunahme von Palbociclib zur Vergleichstherapie zeigen sich zusätzliche unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau sind diese sehr gut handhabbar und für die Patientinnen selten spürbar. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen, für die sich ein signifikanter Nachteil bei der Palbociclib-Kombination zeigt, handelt es sich um Laborwerte. Entscheidend ist doch, dass es in der vorliegenden Bewertung durch Hinzunahme von Palbociclib weder zu vermehrten Therapieabbrüchen noch zu mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kommt. Dies wird auch durch den Erhalt einer sehr guten Lebensqualität bestätigt, und über sechs Jahre Erfahrung in der klinischen Versorgung bestätigt dieses konsistente Sicherheitsprofil von Palbociclib.

Mit der Einführung von Palbociclib haben sich die Therapieoptionen für Patientinnen mit fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs sehr verbessert. CDK4/6-basierte Therapie ist heute der alleinige Erstlinientherapiestandard. Palbociclib ist ein wichtiges Medikament in der deutschen Versorgung. Palbociclib ist verträglich und wirksam. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Frau Glastetter. – Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Frau Lüftner seit 11:07 Uhr da ist. Es gab technische Einwahlprobleme. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor wir in die Inhalte gehen, die die Punkte betreffen, die das IQWiG bezogen auf mögliche inhaltliche Unvollständigkeiten angesprochen hat. Das IQWiG stellt zum einen – das ist der erste Teil – eine Inkonsistenz hinsichtlich Ihrer Begründung für die Ein- bzw. Ausschlüsse von Studien in die Nutzenbewertung fest. Vor diesem Hintergrund wäre es interessant, zu erfahren, warum Sie die PALOMA-4-Studie, nicht jedoch die PALOMA-1-Studie, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen haben, insbesondere unter Berücksichtigung des Umstandes, dass für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen sind, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. – Das ist der erste Punkt.

Zweiter Punkt: Das IQWiG adressiert aus seiner Sicht eine weitere inhaltliche Unvollständigkeit darin, dass für die Studie PALOMA-2 die finalen Studienergebnisse zum aktuellen Datenschnitt, also zum 15. November 2021, zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität nicht zur Verfügung gestellt worden sind. Das IQWiG glaubt, dass hierdurch eine Unsicherheit dahin gehend verbliebe, dass die Ergebnisse von geeigneten Analysen zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität und damit die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen von Palbociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol beeinflussen könnten. Könnten Sie hierzu ausführen, warum Sie die Auswertungen zur Morbidität und Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht zur Verfügung gestellt haben? Das wäre wichtig, damit wir uns mit diesen inhaltlichen Punkten des IQWiG zunächst einmal auseinandersetzen, bevor wir in die Inhalte gehen. – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Ich würde auf die Frage zur PALOMA-1-/PALOMA-4-Darstellung und Herr Kullack auf die PROs eingehen. Wie ich gerade sagte, haben wir das aus den tragenden Gründen zum Beschluss 2017 so gesehen: Die PALOMA-1-Studie wird supportiv vom G-BA herangezogen. Sie haben die methodischen Mängel festgehalten, sodass wir daraus geschlossen haben, die Ergebnisse nicht mehr darzustellen; die Ergebnisse Befristung eindeutig PALOMA-2. PALOMA-4 haben Sie noch nicht gesehen. Diese Möglichkeit wollten wir Ihnen geben, und die Ergebnisse lagen 2017 noch nicht vor. Daher haben wir Ihnen die Daten vorgelegt, um Ihnen zu zeigen, wie verträglich Palbociclib ist und was sich in den letzten Jahren getan hat. – Damit übergebe ich an Herrn Kullack.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wir sind beim Eingangsstatement. Sie haben aus den tragenden Gründen geschlossen, dass aus PALOMA-1 keine belastbare verwertbare Evidenz gezogen werden könnte, weil sich der G-BA damit schon auseinandergesetzt und gesagt hat, wir stellen es zwar deskriptiv dar, aber eigentlich ist es für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Das war das Fazit.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben diese zugleich, damit Sie die Daten für den neueren Datenschnitt haben, im Anhang Modul 4 G dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Für die PRO-Daten der PALOMA-2 haben wir den Datenschnitt von 2017 dargestellt, in dem, wenn man sich die Daten anschaut, ein Großteil der PFS-Ereignisse schon erreicht ist und damit ein Großteil der PRO-Daten, sodass hier keine großartigen Änderungen zu erwarten sind. Das wird dadurch gestützt, dass, wenn man sich den finalen PFS-Datenschnitt anschaut und vergleicht, dann sieht man, dass die Ergebnisse sehr ähnlich sind. Auch der Datenschnitt und die PRO-Ergebnisse der PALOMA-4 bilden genau das Gleiche ab, sodass hier insgesamt zu erwarten ist, dass sich das nicht mehr großartig ändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zu erwarten ist, könnte und müsste, ist natürlich hübsch, aber wenn man es gesehen hätte, wäre es besser gewesen, damit man sich im

Selbstverfahren überzeugen könnte. Ich nehme das einmal zur Kenntnis. – Frau Müller, dann Frau Nink vom IQWiG. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Frau Nink, wenn Sie direkt auf das von eben eingehen sollten, dann frage ich nach Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, dann bitte.

Frau Nink: Ich wollte auf die Aspekte eingehen, die gerade thematisiert wurden. Das eine ist die Begründung, warum die Daten der PALOMA-1 nicht im Hauptmodul 4 vorgelegt wurden. Sie haben das im Dossier anders argumentiert. Darauf wollte ich hinweisen. Dort haben Sie gesagt, Sie legen die nicht vor, weil die Befristung auf die PALOMA-2 ausgerichtet gewesen wäre und haben dann aber – das erschien uns nicht konsistent – zusätzlich die Daten der PALOMA-4 herangezogen, was sehr richtig ist. Eigentlich hätten wir alle drei Studien in dem Modul 4 erwartet. Wir haben beschrieben, warum wir ohne die PALOMA-1-Studie trotzdem die Bewertung machen können.

Der andere Punkt betrifft die PRO-Daten. Bei den patientenberichteten Endpunkten haben Sie Ergebnisse zu einem ungeplanten Datenschnitt von 2017 vorgelegt. Inwiefern noch relevante Mengen an Daten dazugekommen sind, lässt sich aus unserer Sicht hier nicht wirklich beurteilen, weil – und das ist eine Diskussion, die wir schon seit, glaube ich, der Erstbewertung, also seit ungefähr fünf Jahren, führen – die Daten über das Ende der Behandlung hinaus weiter erhoben worden sind. Was uns nach wie vor fehlt – das ist damals schon diskutiert worden –, sind Auswertungen, die sowohl die patientenberichteten Endpunkte unter Behandlung als auch die Daten nach Ende der Behandlung gemeinsam in eine Analyse einschließen.

Von daher: Wir haben beschrieben, dass wir davon ausgehen, dass das keine relevante Auswertung auf die Bewertung hat, aber Sie haben im Eingangsstatement selbst darauf abgestellt, dass die Lebensqualität verbessert würde. Eine Auswertung dazu hätte man schon einmal machen können. – Das sind meine Anmerkungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pU dazu replizieren? Sonst würde ich Frau Müller fragen lassen.

Herr Kullack (Pfizer): Ich würde darauf antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Die Ergebnisse der PROs, die von den 2017er Patienten nach dem Progress weiter erhoben wurden, sind in die Analyse eingegangen. Man muss aber dazu sagen, dass die Rücklaufquoten nach Progress extrem gering sind und dass der Einfluss minimal ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kullack. – Ich gebe weiter an Frau Müller. Frau Nink, Sie können es nachher noch kommentieren.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte auch auf die Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten eingehen. Hier haben wir das Problem, dass wir Safety-Nachteile haben, die sich, wenn man sich das auf PT-Ebene anschaut, im Wesentlichen aus Neutropenien bzw. einer niedrigen Neutrophilenzahl generieren, also erst einmal Laborwerte darstellen. Ich wollte sagen, vor diesem Hintergrund ist für uns die Frage, ob durch diese Safety-Ereignisse die Lebensqualität verschlechtert wird oder nicht, ganz essenziell. Auch wenn Sie jetzt sagen, Herr Kullack, dass die Rücklaufquoten im letzten Datenschnitt nicht wesentlich höher waren als in dem nicht präspezifizierten – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – Datenschnitt von 2017, muss trotzdem klar sein, dass wir a) nur präspezifizierte oder von Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitte heranziehen – es wäre schön, wenn Sie zu dem 2017er Datenschnitt noch einmal etwas sagen – und b) vom aktuellsten Datenschnitt sämtliche Ergebnisse haben wollen. Das wäre

praktisch das Miteinander. Wir wollen das abwägen, die Safety-Ereignisse, die wir jetzt haben, und die Lebensqualität.

Ich weiß, das IQWiG hat gesagt, dass es den 4. Datenschnitt trotzdem heranzieht, aber ich hätte gern noch ein Wörtchen mehr dazu, warum Sie einen nicht präspezifizierten Datenschnitt verwendet haben. Es geht jetzt um die PALOMA-2-Studie. Nun haben wir aus der PALOMA-4-Studie PRO-Daten, die das IQWiG allerdings nicht herangezogen hat, wenn ich das richtig verstanden habe. Korrigieren Sie mich. Das ist die Studie, die der PALOMA-2 in vielen Dingen sehr ähnlich war, ein wenig kleiner, aber bei asiatischen Patienten durchgeführt wurde. Jetzt ist meine Frage, und das geht an die Fachgesellschaften, weil für uns die Frage nach der Lebensqualität so essenziell ist: Wie schätzen Sie das ein? Man kann, auch wenn man für andere Endpunkte Metaanalysen hat, jedenfalls hier fürs Gesamtüberleben und die Safety und für PFS natürlich auch, wenn man aus halbwegs plausiblen Gründen nicht aus beiden Studien die Daten vorliegen hat, sich die Daten auch mit einer etwas geringeren Aussagesicherheit aus einer Studie anschauen. Halten Sie das vor dem Hintergrund des Patientenkollektivs in der PALOMA-4-Studie für machbar, oder würden Sie sagen, das ist grundsätzlich anders, dass man damit gar nichts anfangen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wir beginnen mit dem ersten Teil an den pU, also Herr Kullack noch einmal, präspezifiziert yes or no, und wieso nicht die aktuellen noch einmal etwas vertieft erläutern. Allein der Hinweis, da wird sich nichts getan haben – Frau Müller hat es deutlich herausgearbeitet –, macht das nicht plausibel. Können Sie dazu noch ausführen?

Frau Schmitter (Pfizer): Ich würde das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben die 2017er Daten vorgelegt, auch wenn der Datenschnitt nicht präspezifiziert war, da die Ergebnisse publiziert waren. Da wollten wir sie vorlegen. Wir haben gesehen, wie Herr Kullack sagte, es hat sich nicht groß geändert. Daher haben wir für den neuen Datenschnitt die Ergebnisse nicht vorgelegt bzw. sie liegen nicht vor. Was sich zeigt, ist, dass Palbociclib eine gut verträgliche Substanz ist. Wenn man sich andere Daten anschaut, sieht man auch, dass die Lebensqualität nicht verschlechtert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zur Kenntnis, Frau Müller, etwas anderes bleibt uns nicht übrig. Das war jetzt der dritte Versuch. – Dann die Kliniker. Wer möchte etwas zur Verwendbarkeit – ich sage das einmal untechnisch Fragezeichen/Ausrufezeichen – der PALOMA-4 mit asiatischer Klientel, metaanalytische Betrachtung etc. pp. sagen? – Der Andrang hält sich in Grenzen. Herr Professor Wörmann, Sie sind der erste an der Quengellinie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, eigentlich nicht. Eigentlich bin ich nur der, der den wenigsten Druck aushält.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann!

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Hintergrund ist hier, dass ich von meiner Seite aus eine Zurückhaltung hätte, Lebensqualitätsdaten allein aus einer asiatischen Studie auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen. Ich muss sagen, dass ich dabei ein Stück Unsicherheit habe, weil ich zum Beispiel keine gute Studie hätte, die sagen würde, dass wir in Deutschland neben Asiaten eine komplett andere Lebensqualität erleben, als das Leute mit einem kaukasischen Hintergrund haben. Ich halte die Daten trotzdem für relevant, weil sie die Argumentation unterstützen, die wir seit 2017, glaube ich, schon ziemlich durchgehalten haben, dass die Nebenwirkungen, die wir unter Palbociclib erleben, speziell

die Neutropenie, auch in Deutschland von den Verordnern in der Versorgung nicht als die Lebensqualität beeinträchtigend erlebt werden.

Vielleicht muss ich die Diskussion erweitern. Für uns geht es einmal darum, ob wir CDK4/6-Inhibitoren einsetzen, und das Zweite ist, welche von denen wir einsetzen, also das Wie. Das ist für Sie nicht das einzig Entscheidende, für uns ist es schon wichtig, wenn es um die zweckmäßige Vergleichstherapie geht, auch in diesem Verfahren. Das Ob ist in der S3-Leitlinie mit einem „sollte“ beantwortet worden. Das heißt, die CDK4/6-Inhibitoren sollten eingesetzt werden. Der Hintergrund ist, dass das PSF durchgehend zwischen 0,55 und 0,6 verlängert, also fast verdoppelt wird. Das ist für uns ein klinisch relevanter Endpunkt.

Was die Nebenwirkungen angeht, die die Patienten beeinträchtigen, steht für uns, glaube ich, im Vergleich der CDK4/6-Inhibitoren eher die Diarrhö im Vordergrund, Abemaciclib macht mehr Diarrhöen als Palbociclib, oder die QT-Zeit-Verlängerung. Das ist wichtig bei den älteren Patienten, die andere Medikamente bekommen, die auch die QT-Zeit verlängern können, und damit ein Risiko für Herz-Rhythmus-Störungen haben. Da ist Ribociclib etwas benachteiligt. Es hat mehr Nebenwirkungen als Palbociclib. Das heißt, für uns geht es bei der Nebenwirkungsfrage im Wesentlichen um die Frage des Wie, welchen wir einsetzen. Da gehen wir wesentlich vor, mit welcher Vorerkrankung, welcher Belastbarkeit die Patienten hineingehen. Insofern ist es für uns im Moment wichtig, diese drei Optionen zu haben, weil die Nebenwirkungsspektren unterschiedlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Danke schön. – Ich will das unterstreichen. Es geht nicht darum, dass wir von den CDK4/6-Inhibitoren nur einen einsetzen und den anderen nicht. Man sieht doch relativ häufig ältere Damen, die wir betreuen, die durchaus die eine oder andere Komorbidität haben. Da bin ich ganz bei Professor Wörmann, dass da die Option offenbleiben sollte, nach absehbaren Nebenwirkungen zu entscheiden, in welche Richtung man geht, welchen CDK4/6-Inhibitor man einsetzt.

Das Zweite, was ich anmerken will: Ich muss sagen, ich war auch sehr enttäuscht – das hat Frau Glastetter angesprochen –, dass sich dieser deutliche Effekt vom PFS aus welchen Gründen auch immer – plausibel hat es mir noch keiner erklären können – de facto nicht für PALOMA-2 ins Gesamtüberleben übersetzt. Dennoch denke ich, dass auch das progressionsfreie Überleben von großer Bedeutung für die Patienten ist. Das deckt sich indirekt mit diesen Lebensqualitätsdaten. Auch das war vorhin angeklungen, dass ein Datenschnitt, der nicht spezifiziert war, hier ins Dossier eingearbeitet wurde. Die Daten sind vor ein paar Jahren von Rugo aus den USA publiziert worden, und man sieht – und ich denke, das ist ein echter Vorteil für die Patienten –, wir haben eine Therapie, die zumindest die progressionsfreie Überlebenszeit um etwas mehr als ein Jahr verlängert.

Wir haben immerhin keinen Nachteil, was die Lebensqualität angeht, und was auch in dieser Studie herausgekommen ist, was eigentlich der gesunde ärztliche Menschenverstand ist, aber auch durch andere Studien unterstützt wird, ist, dass die Lebensqualität sehr entscheidend durch das Eintreten eines Progresses verschlechtert wird. Das kann man sich vorstellen. Ich kenne keine Patientin, die ich in meinen Sprechstunden sehe, die sehr gleichmütig hingenommen hätte, wenn man mit ihr besprochen hat, dass ein Progress da ist.

Das heißt, wenn man das alles zusammennimmt, fehlt der entscheidende Vorteil für das Gesamtüberleben, aber aus meiner Sicht ist auf der harten Seite, wir haben einen sehr deutlich dokumentierten Vorteil für das progressionsfreie Überleben, und dadurch, dass weniger Patienten ein Progressionsereignis erleben, haben wir indirekt einen Vorteil für die Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Ich gebe für das Protokoll zur Kenntnis, was Frau Professor Lüftner in den Chat geschrieben hat: Ich

schließe mich meinen Kollegen an. Wir brauchen die Flexibilität der drei CDK4/6-Inhibitoren anhand des Nebenwirkungsprofils. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, ist wieder an der Reihe. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich kann nur noch einmal hervorheben, auch nach dem, was Sie alle gerade zur Relevanz der Nebenwirkungen und zum postulierten Vorteil des PSF-Vorteils auf die Lebensqualität ausgeführt haben, dass wir das sehr gern in einer verwertbaren Art und Weise aus der PALOMA-2-Studie gesehen hätten, insbesondere, da die Daten dort über das PFS hinaus erhoben wurden. Da hätte man, wenn die Rücklaufquote da war, einmal wunderschön zeigen können – das wäre die Gelegenheit gewesen –, dass das ein Lebensqualitätsnachteil ist nach dem Progress. Gut, aber ich lasse das Thema jetzt.

Ich wollte nur noch zu den Nebenwirkungen kurz anmerken, weil Frau Glastetter vorhin, glaube ich, in einem Nebensatz gesagt hat, kein Nachteil bei den Therapieabbrüchen wegen UE, wenn ich sie richtig verstanden habe. Nach meiner Kenntnis, zumindest nach den Daten, die mir aus der Metaanalyse vorliegen, haben wir hier zwar einen moderaten Nachteil, es sind insgesamt nicht viele, aber wir haben einen signifikanten Nachteil. Das wollte ich nur sagen. Es sind die Therapieabbrüche wegen UE. Es ist nicht riesig, aber es gibt einen kleinen Nachteil.

Ich habe zu dem Komplex Stellenwert von Palbociclib im Vergleich zu anderen CDK4/6-Inhibitoren eine zweite Frage. Sie haben eben auf das Nebenwirkungsprofil abgehoben, das für Sie relevant ist. Abemaciclib ist bekannt für Diarrhöen. Dass Ribociclib – indirekt natürlich, nicht adjustiert – möglicherweise ein paar mehr Nebenwirkungen hat, war mir neu. Welche Rolle spielt für Sie der hier im Unterschied zu anderen CDK4/6-Inhibitoren nicht gezeigte Überlebensvorteil? Das spielt bei der Therapieentscheidung eine Rolle. Einen PFS-Vorteil haben alle. Spielt das eine Rolle? Herr Schmidt hat eben gesagt, es war eine Enttäuschung da bei Ihrer Abwägung. Wie sehen Sie den Stellenwert jetzt nach diesen finalen Ergebnissen zum Gesamtüberleben von Palbociclib im Vergleich zu den anderen, einmal abgesehen vom Nebenwirkungsspektrum? Spielt OS eine Rolle?

Dann noch einmal zum pU: Sie haben darauf abgehoben, dass in der PALOMA-2-Studie das OS möglicherweise verzerrt wäre, und haben auf die Missings abgehoben, die im Vergleichsarm, im Letrozol-Arm, in einer Subgruppe deutlich höher gewesen wären. Ich wollte noch einmal fragen: Gab es da ein Problem in der Studiendurchführung? Was ist da los? Oder wie deuten Sie das? Warum ist die Zahl Missings im Vergleichsarm so viel höher? Das wäre wirklich ein Problem für die Verwertbarkeit der OS-Daten oder auch für die Aussage, dass da kein Unterschied ist. Es ist nicht einmal ein Trend; ich sage es einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wir beginnen mit den Klinikern zum ersten Teil der Frage. Ich beginne mit Herrn Hartkopf. Dann können Sie auch sofort wiederholen, Herr Hartkopf, dass Sie das mit den Auswahlmöglichkeiten wegen der Nebenwirkungen genauso sehen wie die Kollegen. Dann brauche ich das aus dem Chat nicht vorzulesen, wobei ich es hiermit schon vorgelesen habe. Danach Herr Wörmann und Herr Schmidt und anschließend gehen wir weiter zum pU, wenn sich Frau Lüftner nicht auch noch meldet. – Nein. Herr Hartkopf, Sie beginnen bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf: Ich hatte mich tatsächlich zu einer Aussage bezüglich der Therapieabbrüche gemeldet. Natürlich haben Sie vermehrt Therapieabbrüche, wenn Sie mehr Therapie machen. Das ist nicht von der Hand zu weisen. Das wird bei jeglicher Therapie so sein. Aber gerade das ist für mich ein Argument, warum man die Flexibilität zwischen verschiedenen Substanzen braucht. Sie haben so die Möglichkeit, bei spezifischen Nebenwirkungen einen anderen CDK4/6-Inhibitor zu wählen. Wie gesagt, die Option der Gabe eines CDK4/6-Inhibitors aufzugeben – das wäre letzten Endes, eine endokrine Monotherapie durchzuführen –, ist aus klinischer Sicht die schlechteste Variante. Von daher

sehe ich das mit der Flexibilität ebenso. Wir brauchen alle drei CDK4/6-Inhibitoren, und wir brauchen sie auch für die Patienten, die beispielsweise mit einer niedrigen Dosis weiterhin Neutropenien haben, um denen gegebenenfalls einen anderen CDK4/6-Inhibitor geben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Wörmann, danach Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Müller, dass Sie diese differenzierte Fragestellung aufgegriffen haben. Es gibt inzwischen eine Unzahl von Metaanalysen, die die verschiedenen hier schon diskutierten Studien ausgewertet haben. Daraus hatte ich zitiert, unter anderem, was die QT-Zeit-Verlängerung betrifft. Innerhalb der Fachgesellschaften führen wir zurzeit die Diskussion, ob wir weiterhin sagen können, wir empfehlen CDK4/6-Inhibitoren oder ob wir einen CDK4/6-Inhibitor empfehlen sollten. Der signifikante Unterschied liegt für Ribociclib vor und nicht für Abemaciclib. Da ist er grenzwertig und für Palbociclib wie hier diskutiert nicht. Was uns fehlt, sind große randomisierte Studien, die diese CDK4/6-Inhibitoren untereinander vergleichen.

Der Grund, warum wir so zurückhaltend sind oder sich nicht alle auf einen einigen können, ist, dass wir für uns PFS für einen sehr validen Endpunkt halten, weil er nicht das einbezieht, was alles nach dem Progress schon stattgefunden hat und wo man in eine große Heterogenität der Patientinnen hineinkommen kann. Deshalb: Im Moment steht in der S3-Leitlinie nicht ein einzelner CDK4/6-Inhibitor, sondern die Gruppe der Medikamente. Das ist unser Hintergrund. Das heißt, die Frage, ob wir sagen können, dass es einen wirklich signifikant nachgewiesenen Unterschied zwischen den drei CDK4/6-Inhibitoren gibt oder nicht, würde ich im Moment vorsichtig noch mit nein beantworten, weil die vergleichenden Studien nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Was eben angesprochen wurde, ist genau das, was wir auch in der AGO Mammakommission hin und her diskutieren. Es gibt diese Unterschiede. Da gibt es überhaupt kein Vertun. Einer ist eindeutig signifikant für das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben ist natürlich mehr als relevant. Ein anderer ist klar – aus welchen Gründen auch immer – nicht signifikant. Das heißt, das spielt für mich persönlich schon eine gewisse Rolle, wenn ich überlege, mit welchem CDK4/6-Inhibitor ich die Patientin einstelle. Aber man muss auch das vorhin angesprochene Nebenwirkungsspektrum ansprechen, das durchaus gewisse Unterschiede hat. Von daher denke ich, dass wir diese gewisse Flexibilität brauchen, die wir bis jetzt hatten, dass wir, wenn die Patientin einen CDK4/6-Inhibitor wegen Diarrhö oder QT-Verlängerung – was auch immer – nicht verträgt, auf einen anderen Inhibitor gehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt Frau Glastetter vom pharmazeutischen Unternehmer zum zweiten Teil der Frage. Bitte.

Frau Glastetter (Pfizer): Nicht ganz. – Noch einmal ganz kurz, weil es mir unangenehm gewesen wäre: Ich hätte im Eingangsstatement Unsinn erzählt. Wir haben in der vorliegenden Metaanalyse tatsächlich keinen statistischen Unterschied bei den Therapieabbrüchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Genau. Ich wollte auf die fehlenden Werte eingehen. Wir sehen größere Unterschiede zwischen beiden Armen in den fehlenden Werten. Wir sehen, dass diese Unterschiede in spezifischen Subgruppen noch größer sind als in der Gesamtschau. Das führt dazu, dass die Chance relativ hoch ist, dass hier informative Zensierungen vorliegen. Informative Zensierungen können schon einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse haben. Jetzt ist die Frage, woher die kommen. Das ist schwer zu beantworten. Wahrscheinlich gibt es durch das sehr unterschiedliche Nebenwirkungsprofil eine Art Entblindung. Die

Neutropenien hier im spezifischen Sinne sind im Palbociclib-Arm sehr viel mehr ausgeprägt als im Kontrollarm. Dadurch ist die Chance relativ hoch, dass man, wenn man eine Neutropenie hat, im Palbociclib-Arm ist, und wenn man sie nicht hat, dass man im Kontrollarm ist. Das kann einen gewissen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kullack. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da muss ich einmal einhaken, sonst wäre das einfach nicht richtig. Ich schließe mich uneingeschränkt an. Jede Patientin und jeder Arzt weiß, wenn jemand mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wird, ob er im Kontroll- oder im Verumarm ist. Das ist nicht zu verstecken. Da muss man nur einmal aufs Blutbild schauen. Deshalb ist es sehr gut vorstellbar, dass hier ein Bias vorliegt und dass sich Patientinnen, die merken, dass sie nicht in dem mutmaßlich guten Arm sind, selbst behelfen und anderweitig eine dann verfügbare Medikation besorgt haben. Das ist absolut vorstellbar. Aber ich darf daran erinnern, dass das für alle Studien bei allen CDK4/6-Inhibitoren gleich ist. Es gibt keine Studie mit irgendeinem CDK4/6-Inhibitor, in der Arzt und Patient nicht wissen, in welchem Arm die Patientin ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, Sie haben noch einen Einwurf.

Frau Dr. Müller: Nein, ich habe nur darauf hingewiesen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Therapieabbrüche wegen UE.

Frau Dr. Müller: Wir ziehen nur die heran. Die anderen sehen wir unter der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, weil Frau Glastetter – –

Frau Dr. Müller: Wenn es Therapieabbrüche gibt und die sich auf die Wirksamkeit nicht negativ auswirken, interessieren die uns nicht. Dann war das aneinander vorbeigeredet. Ich habe jetzt auch gehört, dass es möglicherweise doch mehr Therapieabbrüche wegen de facto Entblindung gegeben hätte, aber dann wohl nicht signifikant häufiger oder einfach Missings aus der Studie. Ich weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Also, es bleibt für mich eine gewisse Verwirrung zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht, weil es aus unserer Stellungnahme zitiert wurde: Wir haben aus der Tabelle des Dossiers Anhang 4 die Zahl der Nebenwirkungen genommen, die aufgrund von Palbociclib oder Placebo unter unerwünschten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führten. Da kamen wir auf 14,2 gegen 5,9. Das wäre eine deutlich höhere Zahl. So haben wir es zitiert, und das passt auch zu dem, was gerade diskutiert wurde. Ich wollte nur klarstellen, worauf wir unsere Zahlen bezogen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Schmitter für den pU, dann Frau Nink vom IQWiG.

Frau Schmitter (Pfizer): Ich versuche einmal, die Verwirrung von Frau Müller aufzuklären. Wenn wir über missing values reden, reden wir oft, nachdem die Therapie warum auch immer beendet wurde, auch wegen eines Progresses. Wir sind dann in der Nachbeobachtung, und da fehlen uns die Informationen zum Gesamtüberleben. Ich denke, das sind zwei Dinge, die man getrennt betrachten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmitter. – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Jetzt muss ich einmal schauen, bei mir hat sich einiges angesammelt: Noch einmal zu den Abbrüchen wegen UE: Die Zahlen, die Herr Wörmann gerade mit 14,2 Prozent und 5,9 Prozent Abbrüchen zitierte, sind die, die Sie in der Bewertung finden. In der Metaanalyse

ergibt sich da ein statistisch signifikanter Nachteil für Palbociclib. – Um das noch einmal klarzustellen, weil wir so viel darüber gesprochen haben.

Dann gibt es eine Diskussion, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMLA-2 nicht plausibel sind. Diese Diskussion mit der potenziellen Entblindung führen wir eigentlich in jeder Anhörung, in der wir über CDK4/6-Inhibitoren sprechen. Das ist kein neues Thema. Es wird jetzt diskutiert, ob die Zahlen in der PALOMA-2 plausibel sind oder nicht. Ich würde auch sagen, es gibt zufällige Dinge, die in Studien passieren können, es kann Mängel in der Studiendurchführung und Datenerhebung geben, und es kann auch zu informativen Zensierungen kommen. Aber was wir hier insgesamt sehen, ist, dass wir drei randomisierte Studien haben, in denen wir jeweils keinen OS-Vorteil gefunden haben. Daraus einen Vorteil abzuleiten, sehen wir an der Stelle nicht. In keiner dieser Studien deutet etwas auf diesen OS-Vorteil hin.

Ich würde gern noch eine Frage zu den Kaplan-Meier-Kurven stellen, die Sie mit der Stellungnahme nachgereicht haben, damit das auf jeden Fall angesprochen wird. Wir hatten beschrieben, dass die Kaplan-Meier-Kurven zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den schweren unerwünschten Ereignissen, auch den Abbrüchen in beiden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nicht plausibel waren. Die haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht. Sie haben aber nicht nur diese Kaplan-Meier-Kurven nachgereicht, sondern wir haben insgesamt 150 Seiten Kaplan-Meier-Kurven nachgereicht bekommen. Meine Frage wäre, weil das teilweise spezifische UE waren, die geliefert wurden: Was haben Sie konkret nachgeliefert? Können wir davon ausgehen, dass die Kaplan-Meier-Kurven, die Sie nicht nachgeliefert haben, bei den UE so in Ordnung sind? – Das wäre meine Frage. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Jetzt habe ich zuerst Frau Dzieran und dann Herrn Kullack. Frau Dzieran, bitte.

Frau Dzieran (Pfizer): Ich würde gern auf das Thema Gesamtüberleben in den klinischen Studien eingehen. Bei der PALOMA-2 haben wir das Problem der Verzerrung durch unterschiedliche Anteile an Überlebensdaten im Kontroll- versus Palbociclib-Arm. Es gibt aber verschiedene Subgruppen, bei denen diese Anteile an fehlenden Überlebensdaten ausgeglichen sind. In diesen Subgruppen sehen wir einen Vorteil durch die Hinzunahme von Palbociclib.

Bei der PALOMA-3-Studie ist es so, dass der Vorteil, der durch Palbociclib im progressionsfreien Überleben erreicht wird, nahezu identisch auf den Vorteil im Gesamtüberleben übertragen wird, der die Signifikanz aber knapp verpasst. Bei der PALOMA-3 ist es wichtig, zu bedenken, dass es unter den CDK4/6-Inhibitor-Studien die Studie mit dem am meisten vorbehandelten Patientenkollektiv und die einzige Studie war, bei der Patientinnen mit einer vorangegangenen Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung zugelassen waren. Ohne diese Patientinnen erhöht sich der Vorteil im Gesamtüberleben durch die Palbociclib-Therapie auf zehn Monate bei einer Hazard Ratio von 0,7. Da sprechen wir dann von Größenordnungen, die wir in anderen Studien auch sehen.

Ja, es wurde für die Gesamtpopulation kein Gesamtüberlebensvorteil mit einer Signifikanz gezeigt, aber wir haben aus klinischen Studien und aus Analysen aus der Versorgungsrealität deutliche Anzeichen, dass Palbociclib auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine gute Wirksamkeit zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dzieran. – Herr Kullack zu den Kaplan-Meier-Kurven, vermute ich.

Herr Kullack (Pfizer): Genau. Die Zahlen in den Tabellen sind auch im Dossier richtig. Das Problem war, das sich ein Fehler bei bestimmten Kaplan-Meier-Kurven eingeschlichen hat.

Das waren die schweren UE und zusätzlich bei den AESI. Diese Fehler sind jetzt berichtigt und die richtigen Kaplan-Meier-Kurven in der Stellungnahme nachgereicht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Dann wissen wir, dass wir jetzt mit den Kaplan-Meier-Kurven alles beieinander haben. – Frau Dzieran, ich muss ehrlich sagen, ich konnte das eben nicht ganz verfolgen, auch weil Sie über die PALOMA-3-Studie gesprochen haben. Die ist nicht Gegenstand in der Bewertung. – Das nur zur Ergänzung. Hier geht es um die Studien PALOMA-2, 4 und 1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dzieran noch einmal, dann Frau Glastetter.

Frau Dzieran (Pfizer): Auf die PALOMA-3 bin ich eingegangen, weil davon die Rede war, dass in drei Studien keine Signifikanz gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glastetter.

Frau Glastetter (Pfizer): Nur ganz kurz: Ich glaube, es ist klar, dass auf der Basis der vorliegenden Bewertung kein Zusatznutzen am Gesamtüberleben abgeleitet werden kann. Wir haben das ausführlich diskutiert. Es gibt mittlerweile sehr viele Studien aus unabhängigen Studienprogrammen und aus der Versorgungsrealität, die einen guten Hinweis darauf geben, dass auch Palbociclib in der Lage ist, das Leben zu verlängern, sodass man das vielleicht nicht in dieser Bewertung berücksichtigen kann, aber auch nicht ganz ignorieren sollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Doch, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist eine kurze letzte Frage. Die AkdÄ hat sich noch nicht geäußert. Die zVT wurde diskutiert. Die AkdÄ hat unserer zVT zugestimmt. Die DGHO hätte gern nur die CDK4/6-Inhibitoren oder die Kombis gesehen. Ich weiß nicht, die AGO hat, glaube ich, oder die DGS – so schnell kann ich es jetzt nicht herausuchen – Zahlen eingereicht, wie häufig in der Praxis die CDK4/6-Inhibitoren gegeben werden – bei 70 bis 80 Prozent. Wenn Sie dazu vielleicht noch kurz ein Wort sagen könnten? Für uns sind 20 bis 30 Prozent der Patientinnen, die de facto in dieser Erstlinie noch eine Monotherapie erhalten, auch relevant. Ich wollte das einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt und Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Die CDK4/6-Inhibitoren sind schon seit einigen Jahren zugelassen. Es ist weltweiter Standard, dass CDK4/6-Inhibitoren, wenn es geht, in der ersten Linie eingesetzt werden sollten, wobei man weiß, es wird nicht bei allen gehen; Nebenwirkungen, Patientenwunsch, weil es etwas aufwendiger ist, regelmäßig zu Blutbildkontrollen zu kommen. Aber es sind 70 Prozent bis 80 Prozent, zumindest im Rahmen der PRAEGNANT-Studie. Das ist, denke ich, in Deutschland das am besten untersuchte Kollektiv aus der Versorgungsrealität. Das heißt, die Mehrzahl der Patienten profitiert davon. Ich war etwas überrascht, muss ich sagen, als ich die vorgeschlagenen Vergleichstherapien gesehen habe, dass dann die jüngeren CDK4/6-Inhibitoren ex post vorgeschlagen werden. Das wäre natürlich eine Superstudie, dass man die drei CDK4/6-Inhibitoren miteinander vergleicht, aber ich könnte mir vorstellen, dass niemand das ganz große Interesse daran hat, zumindest aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmer.

Wenn ich vielleicht noch einen Punkt machen darf, weil mir das am Herzen liegt: Palbociclib und die anderen CDK4/6-Inhibitoren haben die Therapierealität im Günstigen auf ein neues Level bei den Patientinnen mit endokrin abhängigem Mammakarzinom gesetzt. Wir haben viel über das mangelnde OS gesprochen. Das ist völlig richtig. Der ist negativ. Das hat mich

nicht sehr überrascht. Ich war damals Studienarzt, auch in der PALOMA-1-Studie. Da kam vor ein paar Jahren schon das Gesamtüberleben heraus. Das war auch negativ.

Man kann spekulieren, warum das negativ ist. Ich würde aber trotzdem den Punkt machen wollen, dass wir zum einen einen sehr validen Vorteil bei allen drei CDK4/6-Inhibitoren für das progressionsfreie Überleben haben, für die Verhinderung oder Nachhinterverlagerung der Progression, was grundsätzlich in Studien untersucht mit einer besseren Lebensqualität einhergeht. Das sollte man in der Gesamtsituation nicht vergessen. Wir haben so die Flexibilität, dass wir vielleicht das Palbociclib noch bei Patientinnen einsetzen können, die aufgrund von Nebenwirkungen bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren nicht optimal aufgehoben sind. –Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gern noch einmal auf die 20 bis 30 Prozent endokrine Monotherapie als Vergleichstherapie eingehen. Erstens. Die dabei zitierten Daten haben eine lag time. Sie sind sicherlich richtig. Ich halte sie für die aktuelle Versorgungssituation für massiv überschätzt. Oder mit anderen Worten: Man muss schon einen verdammt guten Grund haben, einen exquisiten Grund, um in der Erstlinientherapie einer Patientin keinen CDK4/6-Inhibitor zu geben, und man muss sich in der Supportivtherapie oder auch im Weglassen von anderen Medikamenten wie zum Beispiel die QT-Zeit-Verlängerung schon sehr anstrengen, damit man nicht wirklich alles angestrengt hat, um einer Patientin den potenziellen oder den nachgewiesenen Überlebensvorteil zukommen zu lassen. Ich halte außerhalb von extrem guten Gründen, die sehr selten sind, das Nichtgeben eines CDK4/6-Inhibitors für justiziabel. Das muss man so unterstreichen. Was die Kontrollen angeht: ... (Tonausfall) können wir Blutbildkontrollen sehr engmaschig machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – AkdÄ – eine Ergänzung? Herr Ludwig?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben uns bewusst zurückgehalten, weil unsere Stellungnahme vorliegt und die Diskussion hier zum Teil sehr abgeschweift ist. Wenn wir – und das ist banal – aus einer Wirkstoffklasse wie bei den CDK-Inhibitoren mehrere Wirkstoffe haben, ist das natürlich von Vorteil, allerdings haben wir keine evidenzbasierten Daten, wie wir diese drei in Kombination mit einer antihormonellen Therapie am besten auswählen. Wir glauben allerdings – Frau Lüftner, da kann ich Ihnen nicht ganz folgen –, angesichts der Tatsache, dass wir in der jetzigen Stellungnahme und auch das IQWiG eindeutig davon ausgehen, dass die höheren Nebenwirkungsraten in dem Therapiearm mit Palbociclib existieren, wir auf der anderen Seite keinen eindeutigen Überlebensvorteil sehen, müssen wir derzeit weiterhin daran festhalten, dass der Zusatznutzen für Palbociclib in der jetzt zur Diskussion stehenden Fragestellung nicht belegt ist. Wir haben zwar viel darum herumgeredet, aber am Ende ist es so: Wir haben keinen gesicherten Zusatznutzen, auch bei der erneuten Bewertung des Zusatznutzens und bei Berücksichtigung von PALOMA-2 und PALOMA-4.

Darüber, wie sich die Zukunft hinsichtlich der CDK-Inhibitoren – diese neuen Wirkstoffe sind sicherlich zu begrüßen – gestalten wird, denke ich, werden wir uns in einiger Zeit unterhalten und hoffentlich anhand von fundierten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien eine Einschätzung treffen. Aber die jetzige – so habe ich es zumindest verstanden, Herr Hecken – Nutzenbewertung handelt sich um eine nach Ablauf der Zeit erneute Zusatznutzenbewertung, und die können wir nicht sehen. Wir halten allerdings auch nicht einen geringeren Nutzen, wie es zum Teil im IQWiG-Gutachten steht, für gerechtfertigt. Wir haben ganz klar gesagt, bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem metastasierten Mammakarzinom ist in der Erstlinientherapie der Zusatznutzen von Palbociclib durch die vorliegenden Daten nicht belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Jetzt hat sich noch Herr Schmidt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich sehe den Punkt, wenn man aufs Gesamtüberleben abhebt, völlig richtig. Dennoch muss ich immer wieder den Punkt der substanziellen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens machen, gemessen an einem durchaus überschaubaren Nebenwirkungsprofil. Das ist klinisch relevant, und die DGGG sieht zumindest einen geringen Nutzen, den wir durch Palbociclib haben. Ob ich seit dem ASCO der Patientin im Zweifelsfall lieber Palbociclib oder vielmehr Ribociclib gebe, da bin ich sicherlich in Richtung Ribociclib umgeschwenkt, weil es die Daten für das Overall Survival hat. Aber ich denke, man kann nicht sagen, dass bei diesem Medikament kein Zusatznutzen vorliegt und erst recht nicht ein geringerer Zusatznutzen. –Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Professor Ludwig noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eine kurze Replik zu dem, was Sie eben angesprochen haben: Wenn Sie unsere Stellungnahme lesen, finden Sie, dass wir uns auf das PFS fokussiert und das erwähnt haben. Auf der anderen Seite können wir nicht ausschließen, wie es das IQWiG in seiner Nutzenbewertung getan hat, dass die Nebenwirkungen durchaus einen höheren Schaden bedingen. Von daher glauben wir, dass die Verlängerung des PFS, die, wenn Sie so wollen, ein Surrogatparameter und nicht der entscheidende Parameter ist, dass die Nebenwirkungsraten durchaus berücksichtigt werden müssen. Deshalb halten wir den Zusatznutzen weiterhin für nicht belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ganz kurz zu dem Punkt Surrogatparameter: Ich sehe das anders. Ich habe zumindest in den Stellungnahmen der DGS nie gesagt oder wir sind nie davon ausgegangen, dass das PFS ein Surrogatparameter für das Overall Survival ist. Das PFS ist ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt. Jetzt zu sagen, nur weil das Overall Survival nicht erreicht wurde, verliert das PFS an Relevanz, weil damit bewiesen wäre, dass das Surrogat nicht gegeben wäre, halte ich für grundsätzlich falsch. Es ist aus klinischer Sicht ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. Jetzt haben Sie die betriebsinternen Diskussionen wieder befeuert. Damit sind wir wieder in der Nähe von dem, was Herr Wörmann schon bei der vorangegangenen Anhörung gesagt hat. – Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Schmitter, machen Sie das wieder?

Frau Schmitter (Pfizer): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, dann haben Sie das Wort.

Frau Schmitter (Pfizer): Besten Dank an alle für die Diskussion, die wir gerade hatten. Es ist deutlich geworden, dass mit der Studie PALOMA-2 eine hochwertige klinische Studie vorliegt. Selbst beste Planung und Durchführung können nicht verhindern, dass sich Patientinnen entscheiden, aus einer Studie auszuschneiden. Die fehlenden Informationen haben dazu geführt, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 hochverzerrt sind. Es liegen valide Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie vor. Diese zeigen deutliche und signifikante Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib.

Palbociclib ist heutzutage ein wichtiger Teil der Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs und hat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank an die Vertreter des pU und an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu werten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier konkret diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von allen, die heute Nachmittag nicht bei weiteren Anhörungen dabei sind. Wir sind neun Minuten nach der Zeit und beginnen in zwei Minuten mit der Anhörung zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Danke schön an den Rest und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:10 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-270 Palbociclib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Palbociclib

[zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs; Erstlinientherapie; postmenopausale Frauen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Operative Resektion
- Strahlentherapie
- Ovariectomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

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

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Palbociclib ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie angezeigt.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. -in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben
Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 Femara®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	<p>Megestat® ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal®	<p>Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasierendes Mammakarzinom • [...].
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Palbociclib L01XE33 IBRANCE®	<p>IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Abemaciclib L01XE50 Verzenio®	Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
PIK3-Inhibitor:	
Alpelisib L01XX65 Piqray®	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	40
Referenzen.....	43

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CR	Complete Response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen Receptor
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2-	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 27.01.2021 durchgeführt, die Folgerecherche am 17.08.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 3223 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zheng J et al., 2020 [14].

Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Siehe auch: Messina C et al., 2018 [8], Ding W et al., 2018 [3], Deng Y et al., 2018 [2], Li J et al., 2020 [6], Li Y et al., 2021 [7], Yang L. et al., 2021 [13], Piezzo M et al., 2020 [10]

Fragestellung

This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) in hormonal receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).

Methodik

Population:

- adults with HR+, HER2- advanced breast cancer

Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors plus ET

Komparator:

- single-agent ET

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov., ASCO, ESMO and AACR databases from inception to October 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration and PRISMA recommendations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs with 5043 women

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of nine included trials.

Study	Year	Phase	Histology	region	Regimen	Dose	Patients	Median age (year)	Treatment strategy for ABC
PALOMA-1 NCT00721409	2017	II	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	165 (84/81)	63 64	First-line therapy
PALOMA-2 NCT01740427	2018	III	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	666 (444/222)	62 61	First-line therapy
PALOMA-3 NCT01942135	2018	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Palbociclib 125mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	521 (347/174)	57 56	First-line or Subsequent-line ET; ≤1 line CT
MONALEESA-2 NCT01958021	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib+ Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	668 (334/334)	62 63	First-line therapy
MONALEESA-3 NCT02422615	2018	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	726 (484/242)	63 63	First-line or Second-line ET; no CT
MONALEESA-7 NCT02278120	2019	III	Pre- or peri-menopausal Women; HR+/HER2- ABC	International	Ribociclib+ TAM/NSAI + Goserelin vs Placebo + TAM/NSAI + Goserelin	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; 20mg qd; TAM 20mg qd OR LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Goserelin 3.6mg q4w	672 (335/337)	43 45	First-line ET; ≤1 line CT
MONARCH-2 NCT02107703	2019	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	669 (446/223)	59 62	First-line or Second-line ET; no CT
MONARCH-3 NCT02246621	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd;	493 (328/165)	63 63	First-line therapy
MONARCH plus NCT02763566	2019	III	Postmenopausal women; HR+/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	463 (207/99) (104/53)	- -	First-line therapy/ subsequent-line ET ≤1 line CT

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor-positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negative; ABC: Advanced breast cancer; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole); ET: endocrine therapy; CT: chemotherapy; LTZ: Letrozole; TAM: tamoxifen; NR: Not reached.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
MONALEESA-2	+	+	+	+	-	?	+
MONALEESA-3	+	+	+	+	-	?	+
MONALEESA-7	+	+	+	+	-	?	+
MONARCH-2	+	+	+	+	-	?	-
MONARCH-3	+	+	+	?	-	?	+
MONARCHplus	+	+	?	?	?	?	?
PALOMA-1	+	+	-	?	-	?	+
PALOMA-2	+	+	+	?	-	+	+
PALOMA-3	+	+	+	+	-	?	+

Studienergebnisse:

- Compared with ET alone, CDK 4/6 inhibitors and ET combination improved in PFS (hazard ratio (HR) 0.54, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.59, $p < 0.00001$) and OS (HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85, $p < 0.00001$), regardless of
 - ET strategies (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.59 in PFS; HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85 in OS),
 - treatment line of advanced disease (HR 0.52, 95% CI 0.46–0.59 in PFS; HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85 in OS) and
 - menopausal status (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.58 in PFS; HR 0.76, 95% CI 0.68–0.84 in OS).
- Higher risk of grade 3/4 AEs (RR 2.66, 95% CI 2.44–2.90, $p < 0.00001$) were observed in the combination group than in the ET group.

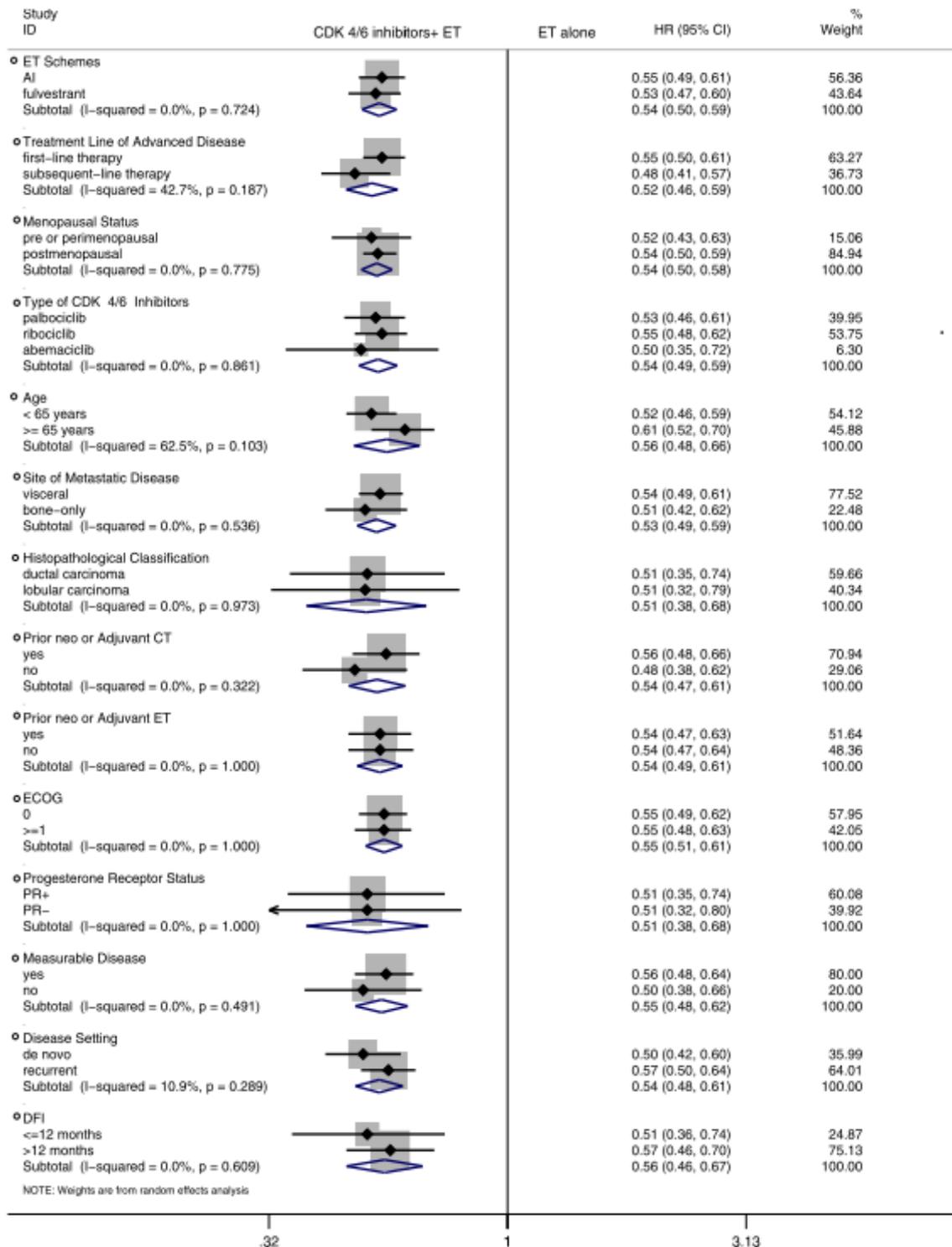


Fig 4. Forest plot of hazard ratio for progression-free survival (PFS) by subgroup analysis in CDK 4/6 inhibitors plus endocrine combination therapy and endocrine monotherapy. ET: endocrine therapy; AI: aromatase inhibitors; CT: chemotherapy; PR: progesterone receptor; DFI: disease-free interval.

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Combination therapy with CDK 4/6 inhibitors and ET prolongs survival in HR+/ HER2- ABC. This combination is a better therapeutic strategy than endocrine monotherapy in HR

+HER2- ABC, regardless of treatment line, menopausal status and other individual characteristics.

Kommentare zum Review

Studien zu Palbociclib selbst sind unter den CDK-4/6-Inhibitoren enthalten. Es wurden zudem nicht nur postmenopausale Frauen in der Erstlinie in den Studien eingeschlossen. Eine entsprechende Subgruppenanalyse wurde nicht identifiziert.

Thein KZ et al., 2020 [12].

Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

“The aim of the study was to determine the VTE risk of CDKIs plus ET versus ET alone in patients with HR-positive, HER2-negative MBC.”

Methodik

Population:

- Hormone receptor positive HER-2 negative metastatic BC

Intervention:

- combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy

Komparator:

- endocrine therapy alone

Endpunkte:

- VTE as adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE from inception until 31 August 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight randomized controlled trials (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, and MONALEESA-7) with 4557 patients

Charakteristika der Population:

- Patients in the study arms received palbociclib-letrozole, palbociclib-fulvestrant, ribociclib-letrozole, abemaciclib-fulvestrant, ribociclib-fulvestrant, ribociclib-hormone therapy combination, while those in the control arms had a placebo in combination with letrozole or fulvestrant or hormone therapy

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Free of selective reporting (reporting bias)
PALOMA 1 (Finn et al., 2015)	+	+	-	+	+	+
PALOMA 2 (Finn et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
PALOMA 3 (Cristofanilli et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 2 (Sledge et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 3 (Goetz et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 2 (Hortobagyi et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 3 (Slamon et al., 2018)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 7 (Tripathy et al., 2018)	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

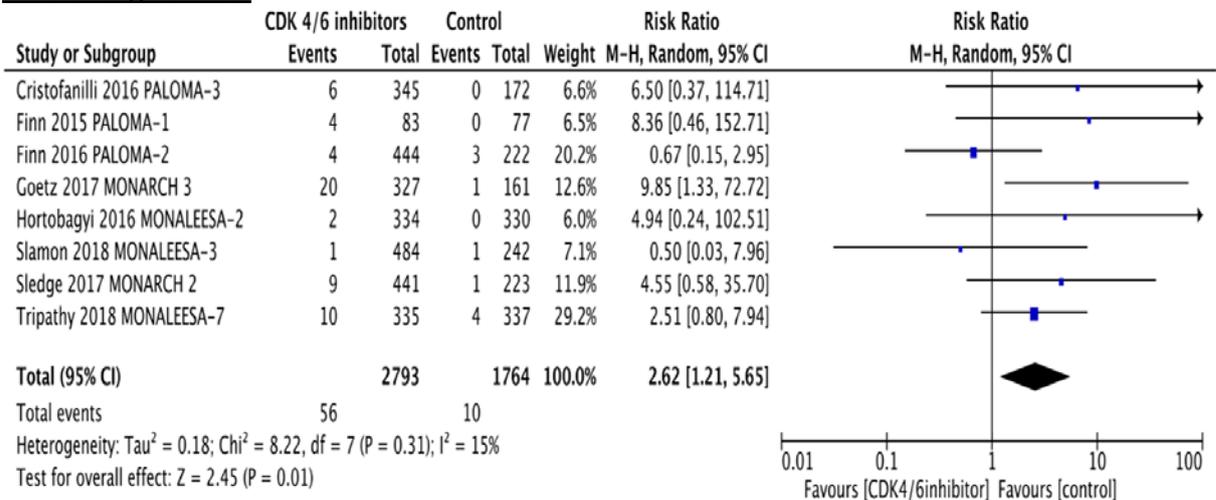


Table 3 Subgroup analyses of pooled RR for venous thromboembolism in patients with metastatic HR-positive HER2-negative breast cancer receiving CDK 4/6 inhibitors containing regimen vs control

Subgroup	Number of studies (number of patients)	VTE events/number of patients (CDKI arm)	VTE events/number of patients (control arm)	Pooled RR (95% CI)	I ² (%), P value
Palbociclib containing regimen	3 (1343)	14/872	3/471	2.33 (0.36, 15.19)	48%, 0.38
Abemaciclib containing regimen	2 (1152)	29/768	2/384	6.77 (1.61, 28.43)	0%, 0.009*
Ribociclib containing regimen	3 (2062)	13/1153	5/909	2.19 (0.80, 5.97)	0%, 0.13
First line treatment	5 (2650)	40/1523	8/1127	2.75 (0.98, 7.75)	34%, 0.06
Second line treatment	2 (1181)	15/786	1/395	5.14 (0.96, 27.38)	0%, 0.06
Fulvestrant ET	3 (1907)	16/1270	2/637	2.73 (0.63, 11.91)	5%, 0.18
Non-fulvestrant ET	5 (2650)	40/1523	8/1127	2.75 (0.98, 7.75)	34%, 0.06

CDKI, CDK 4/6 inhibitors, RR, relative risk; ET, endocrine therapy; VTE, venous thromboembolism; CI, confidence interval

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Our meta-analyses clearly demonstrated that the addition of CDKIs to endocrine therapies in patients with HR-positive HER 2- negative MBC contribute to a higher incidence of VTE, compared to ET alone. VTE remains the second leading cause of death in cancer patients receiving antineoplastic therapy in general. BC patients account for the vast majority of cancer patients in the world. Future well designed randomized controlled trials are required to define the actual relation and definitive incidence of VTE with different CDKIs, and their risk factors.

Kommentare zum Review

Es sind (mit Ausnahme der Studie MONARCHplus) die gleichen Studien enthalten wie in der Referenz Zheng J et al. 2020 [14]. Die unterschiedliche Risk-of-Bias-Bewertung der Studien ist zu beachten. Auch hier sind Palbociclib als Studienintervention sowie in der Population auch prä- und perimenopausale Frauen und Frauen in späterer Therapielinie enthalten.

3.3 Leitlinien

Burstein HJ et al., 2021 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Rugo HS et al., 2016 [11].

Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

“This focused update of the 2016 guideline provides a new recommendation for the use of alpelisib in the treatment of patients with HR-positive MBC; addresses the role of biomarkers in treatment selection for this patient population; and amends prior recommendations concerning the use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of these patients. The remaining recommendations from the 2016 guideline are unchanged because there were no new potentially practicechanging data to support substantive revisions (Table 1). The evidence supporting these unchanged recommendations is reviewed in the previous guideline publication.”

Methodik

Grundlage des Leitlinien-Updates

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse und ausschließlich internes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nach Signalen durch Leitliniengruppe beschrieben („For this focused update, phase III randomized trials on alpelisib and additional CDK4/6 inhibitors provided the signals“), keine Gültigkeit angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- RCT und Meta-Analysen: January 1, 2016 to December 31, 2020 in PubMed
- Lebensqualität: January 1, 2016 to Feb 18, 2021 in PubMed

LoE

Quality of evidence	
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (eg, balance of benefits v harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available

GoR

Strength of recommendation	
Strong	<p>There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ol style="list-style-type: none"> strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); consistent results, with no or minor exceptions; minor or no concerns about study quality; and/or the extent of panelists' agreement. <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation</p>
Moderate	<p>There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ol style="list-style-type: none"> good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); consistent results with minor and/or few exceptions; minor and/or few concerns about study quality; and/or the extent of panelists' agreement. <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation</p>
Weak	<p>There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on:</p> <ol style="list-style-type: none"> limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); consistent results, but with important exceptions; concerns about study quality; and/or the extent of panelists' agreement. <p>Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation</p>

Sonstige methodische Hinweise

- Die eingeschlossenen RCT wurden mittels Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Es wurde keine Angabe zur Bewertung anderer Studien (z.B. der Meta-Analysen) identifiziert.
- Es ist unklar, wie das LoE abgeleitet wurde.

Empfehlungen

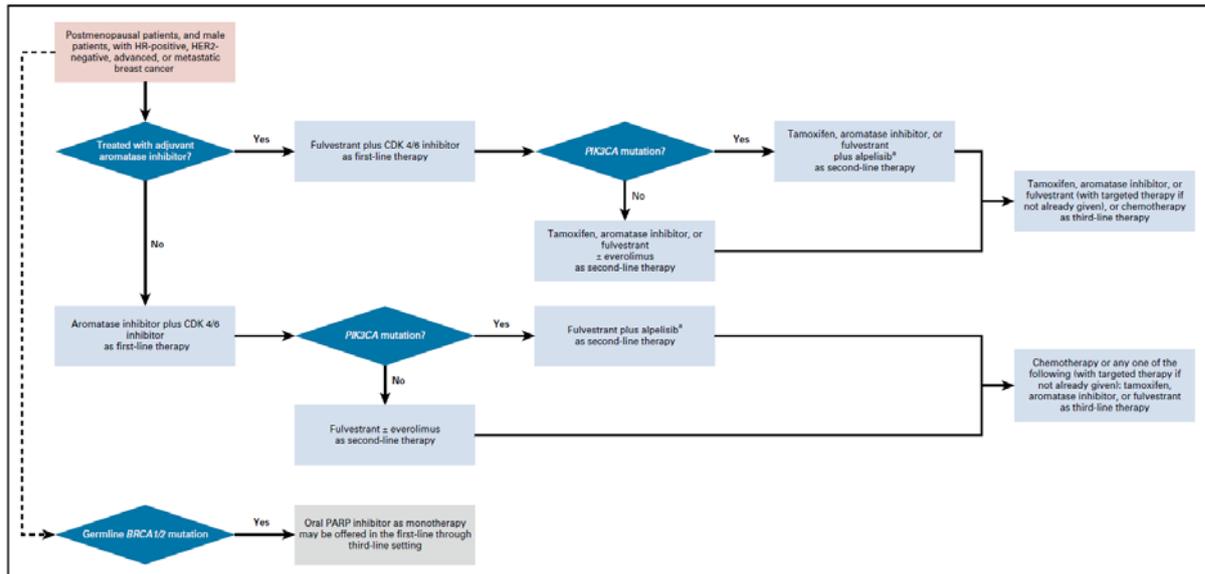


FIG 1. Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. *Patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer.

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2016 ASCO Guideline and From the ASCO 2021 Focused Guideline Update

New Recommendations from 2021 Focused Guideline Update	
Recommendation	Evidence Rating
Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, <i>PIK3CA</i> -mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate
To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients, with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect <i>PIK3CA</i> mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with <i>PIK3CA</i> mutations	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
There are insufficient data at present to recommend routine testing for <i>ESR1</i> mutations to guide therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. Existing data suggest reduced efficacy of AIs compared with the selective estrogen receptor degrader fulvestrant in patients who have tumor or ctDNA with <i>ESR1</i> mutations	Type: informal consensus Evidence quality: insufficient Strength of recommendation: moderate
Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline <i>BRCA1</i> or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first- through third-line setting rather than chemotherapy <i>Qualifying statements: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic BRCA mutations. It should be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinums; comparative efficacy against these compounds is unknown</i>	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: strong
A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog) with treatment-naïve HR-positive MBC	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong

Recommendations Unchanged From 2016 Guideline

Postmenopausal women with metastatic, HR-positive breast cancer should be offered AIs as first-line ET
Combination hormone therapy with fulvestrant with a loading dose followed by 500 mg every 28 days combined with a nonsteroidal AI may be offered for patients with MBC without prior exposure to adjuvant ET
Premenopausal women with metastatic HR-positive breast cancer should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormonal therapy. Ovarian suppression with either GnRH agonists or ablation with oophorectomy appears to achieve similar results in MBC. For most patients, clinicians should use guidelines for postmenopausal women to guide the choice of hormone treatment, although sequential therapy can also be considered. Patients without exposure to prior hormone therapy can also be treated with tamoxifen or ovarian suppression or ablation alone, although combination therapy is preferred. Treatment should be based on the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to production of ovarian estrogen
Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen
The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET
Sequential hormonal therapy should be offered to patients with endocrine responsive disease
Fulvestrant should be administered using the 500 mg dose and with a loading schedule
Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naïve to hormonal therapy
Hormonal therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors
Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs > 12 months from last treatment
ET should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except in patients with immediately life-threatening disease or in those with rapid visceral recurrence on adjuvant ET
The use of combined ET and chemotherapy is not recommended
Treatment should be given until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. Tumor markers or circulating tumor cells should not be used as the sole criteria for determining progression
The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs should be offered to patients with HR-positive, HER2-positive MBC in whom chemotherapy is not immediately indicated. The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs improves PFS without a demonstrated improvement in OS. HER2-targeted therapy combined with chemotherapy has resulted in improvement in OS and is the preferred first-line approach in most cases
Patients should be encouraged to consider enrolling in clinical trials, including those receiving treatment in the first-line setting. Multiple clinical trials are ongoing or planned, with a focus on improving response to hormonal therapy in metastatic disease

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; ctDNA, circulating tumor DNA; ET, endocrine therapy; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

Update

Clinical Question 1: Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC?

Recommendation 1.1. Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: moderate).

Literature review and analysis. The systematic review identified two articles reporting on one randomized trial that inform the use of alpelisib in combination with ET. [...].3,23

Patients who received alpelisib-fulvestrant had significantly prolonged progression-free survival (PFS), the primary study end point (11.0 months v 5.7 months, P, .001). This benefit was not observed in the group of patients without PIK3CA-mutated breast cancer who received alpelisib-fulvestrant. In safety analyses, the most frequent AEs observed in the overall population were hyperglycemia and rash. Grade 3 hyperglycemia occurred in 36.6% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and in 0.7% of patients in the placebo-fulvestrant group; rash occurred in 9.9% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and 0.3% of patients in the placebo-fulvestrant group. Grade 3 diarrhea occurred in 6.7% of patients who received alpelisib-fulvestrant versus 0.3% of patients who received placebo-fulvestrant.

In the final overall survival (OS) results from the SOLAR-1 trial, the authors that reported no statistically significant differences in OS were detected between treatment groups. There was an improvement of 7.9 months in OS in the PIK3CA-mutated breast cancer cohort who received alpelisib-fulvestrant (39.3 months; 95% CI, 34.1 to 44.9) compared with patients who received placebo-fulvestrant (31.4 months; 95% CI, 26.8 to 41.3). However, the OS results did not cross the prespecified efficacy boundary. No new safety signals were seen in this follow-up analysis.

[...]

Global Health Status/QoL scores and functioning and symptom scale scores were similar between the alpelisib and the placebo arms at baseline; and, over time, there was no overall change from baseline in either arm. [...] In the alpelisib arm, there was a larger deterioration in Social functioning (treatment difference, 24.98; 95% CI, 28.86 to 21.09; $P = .012$), but there were no other differences between arms in overall adjusted mean changes from baseline in other EORTC QLQ-C30 functioning scale scores.

Several differences were observed between treatment arms in overall mean changes from baseline in symptoms scores. Patients who received alpelisib experienced worsening scores from baseline in appetite loss (10.96 v 1.83; $P < .001$), diarrhea (13.39 v 1.63; $P < .001$), nausea or vomiting (6.97 v 4.14; $P = .019$), and fatigue (9.85 v 3.34; $P = .014$); however, the constipation score (28.54 v 23.61; $P = .004$) improved from baseline among patients in the alpelisib arm.

Clinical interpretation. Patients with estrogen receptor–positive (ER1) ABC have multiple hormonal therapy options and, increasingly, have targeted therapy options, to improve important outcomes. Based on the multiple randomized trials of CDK4/6 inhibitors (see section 3, below) showing substantial improvements in PFS and in some instances OS, and the tolerability profile of CDK4/6 inhibitors, patients should receive ET plus a CDK4/6 inhibitor before initiation of PIK3CA- or mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted therapy.

In the SOLAR-1 trial, adding alpelisib yielded improvement in PFS, a trend for improved OS in patients with visceral metastases, and an 8.5-month delay in time to chemotherapy.

However, use of alpelisib is associated with significant toxicities that must be carefully monitored and managed. In SOLAR-1, the deterioration in Global Health Status and Quality of Life were similar between the placebo and alpelisib arms, with improvement in Worst Pain Score with alpelisib.⁴⁸ However, symptom subscales favored placebo for the common side effects seen with alpelisib, diarrhea, appetite loss, nausea or vomiting, and fatigue.

All patients who are being considered for treatment with alpelisib should have a baseline hemoglobin A1c and fasting glucose. SOLAR-1 eligibility was modified part-way through the trial to better manage toxicity, including only patients with baseline hemoglobin A1c $< 6.5\%$ (compared with $< 8\%$ at study start). Patients with uncontrolled diabetes should not receive alpelisib, although patients with well-controlled type 2 diabetes can be treated. Risk factors such as an elevated baseline hemoglobin A1c and obesity should be considered. The median time to onset of grade 3 hyperglycemia and rash in SOLAR-1 was 15 and 13 days, respectively. This is critical information, as patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. Interestingly, diarrhea is a later toxicity, with grade 3 events occurring at a median of 139 days.

The majority of patients in SOLAR-1 received metformin alone or in combination with other hypoglycemic agents. Preventive agents appeared to reduce the incidence of higher-grade rash; the most commonly used agents were nonsedating antihistamines or steroids. Preventive agents for rash should be considered in patients who are planned to start alpelisib. In addition to the medications noted above, and antipropulsive agents for

diarrhea, dose delays and reductions were commonly used to manage toxicity. In SOLAR-1, using detailed side-effect management guidelines resulted in a decrease in discontinuations for higher-grade AEs.

The SOLAR-1 trial was conducted before CDK4/6 inhibitors were routinely used in combination with ET as treatment for metastatic, HR-positive and HER2-negative breast cancer.

Therefore, only 5.9% of patients with PIK3CA-mutated disease enrolled in SOLAR-1 had received prior CDK4/6 inhibitors. Additional data on outcomes with alpelisib after prior treatment with a CDK4/6 inhibitor are available from the nonrandomized BYLIEVE trial, which enrolled 3 cohorts of patients with known PIK3CA-mutated MBC.⁵³ Patients receiving alpelisib and fulvestrant after an AI and a CDK4/6 inhibitor had a median PFS of 7.3 months and 50.4% were alive without disease progression at 6 months (n = 121).

These data provide some support for the sequential use of alpelisib after CDK4/6 inhibitors. Based on tolerability and efficacy, the Expert Panel strongly recommends that patients receive CDK4/6 inhibitors in combination with ET before the line of therapy including alpelisib or everolimus.

In the previous guideline,¹ the Expert Panel considered the role of the mTOR inhibitor, everolimus, in the management of ER-positive ABC, and recommended that exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. That recommendation is unchanged.

There are limited data for the use of everolimus after CDK4/6 inhibitors. Following CDK4/6 inhibitor therapy, the duration of treatment with everolimus paired with ongoing ET is diminished compared with that seen among patients without prior CDK4/6 inhibitor treatment, with clinical evidence for 4 to 5 months' treatment duration.⁵⁴ Thus, everolimus may be an option in second or subsequent lines of endocrine-based therapy, although the clinical benefits in contemporary practice in patients treated with CDK4/6 inhibitors are not well defined.

It is not known how the efficacy of everolimus-based therapy compares to that seen with alpelisib; in particular, there are no data for use of everolimus in direct comparison to alpelisib. These targeted agents broadly affect similar PI3K/mTOR pathways in the tumor cell, with overlapping toxicity profiles. If PIK3CA status is not or cannot be determined, if PIK3CA is wild-type, or if the tolerability profile of everolimus in a given patient may be preferable to that of alpelisib, everolimus may be offered as a clinical option. There are no data for the use of alpelisib after everolimus, or vice versa, to guide clinical recommendations.

3. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 380:1929-1940, 2019

23. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-

negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32:208-217, 2021

48. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, et al: Patient-reported outcomes in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from SOLAR-1. *J Clin Oncol* 39:2005-2015, 2021

51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993

52. Cleeland CS, Ryan KM: Pain assessment: Global use of the Brief pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 23:129-138, 1994

53. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): One cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 22:489-498, 2021

54. Rozenblit M, Mun S, Soulos P, et al: Patterns of treatment with everolimus exemestane in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the era of targeted therapy. *Breast Cancer Res* 23:14, 2021

Clinical Question 3: What is the role of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with HR-positive MBC?

Recommendation 3.1

A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog), with treatment-naïve HR-positive MBC (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis.

Use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. The systematic literature review identified 16 articles reporting the results of distinct analyses of data from one of four large-scale phase III RCTs—PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-7, or MONARCH-3—that inform the recommendation on the use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. In what follows, the results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The detailed efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade ≥ 3) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The efficacy and overall tolerability of CDK4/6 inhibitors in combination with ET have changed treatment options for patients with HR-positive MBC. Marked PFS benefits in the first-line setting in postmenopausal as well as premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and all three CDK4/6 inhibitors, including patients with visceral disease and high risk features, as well as OS benefit in premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and CDK4/6 inhibitors, suggest that in most patients, these combinations are the preferred first-line treatment. Survival data from the majority of first-line studies evaluating AIs in combination with CDK4/6 inhibitors are still awaited, but crossover to CDK4/6 inhibitors from placebo following disease progression may affect these results.

The MONALEESA-3 trial also evaluated fulvestrant in the first-line setting in a combined study including patients with early relapse or in the second-line setting (see full results below). However, given the efficacy data of fulvestrant in the second-line setting, the difficulty separating patients treated in the first-line setting, and the convenience of oral therapy with AIs, the Panel recommends that first-line therapy in patients either naïve to prior ET, or with recurrent disease at least 1 year from prior exposure to an AI, include an AI as the endocrine partner with CDK4/6 inhibition.

The large number of randomized trials of ET1/2 CDK4/6 inhibitor therapy has allowed the US FDA to do pooled analyses of subsets of patients. The efficacy benefits of adding CDK4/6 inhibitor therapy were similar in younger (< 70 years) and older (> 70 years) women, including women > 75 years.⁴¹ However, in the analysis of older patients (≥ 75 years), there was more toxicity among women age ≥ 75 years, including greater risks of fatigue, diarrhea, neutropenia, and hepatotoxicity. Older patients were more likely to have dose reductions

or treatment interruptions because of side effects. Patients > 75 years were also more likely to have decreased quality of life, with less mobility, self-care, and activity, while on CDK4/6 inhibitors than were younger patients. Clinicians and patients should be aware of the greater toxicity experience and greater risk of adverse impact on quality of life in older patients receiving CDK4/6 inhibitors, and factor that into decision making along with the documented improvement in PFS seen with this class of drugs among elderly patients with breast cancer.

Although the majority of patients appear to benefit from combination therapy, there are postmenopausal women for whom endocrine monotherapy may be the best choice for first-line therapy. This decision should be influenced by limited disease burden, long disease-free interval, patient age, patient choice, and other factors such as treatment tolerance. In this case, it is recommended that CDK4/6 inhibitors be combined with second-line ET. Optimal sequencing is an ongoing research question.

4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016
5. Im SA, Mukai H, Park IH, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: Results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *JCO Glob Oncol* 5:1-19, 2019
6. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174:719-729, 2019
12. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 381:307-316, 2019
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738-1748, 2016
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29:1541-1547, 2018
17. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:904-915, 2018
18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, 2019
21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017
24. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR1, HER2-advanced breast cancer. *Oncologist* 25:e1346-e1354, 2020
28. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al: First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 169:469-479, 2018
29. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al: Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 170:535-545, 2018
30. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al: Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 168:127-134, 2018
31. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al: Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 167:659-669, 2018
32. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al: Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920943065, 2020
41. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E, et al: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 37:3475-3483, 2019

51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993

61. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 14:2756-2768, 1996

Recommendation 3.2

Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis. [...]

The systematic literature review identified 11 articles reporting the results of analyses of data from one of three large-scale phase III RCTs—PALOMA-3, MONALEESA-3, or MONARCH-2—that inform the recommendation concerning the use of fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor in patients with progressive disease during treatment with AIs, or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy, either with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease or as first-line therapy. The results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade ≥ 3) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The survival benefits seen with the addition of CDK4/6 inhibitors to fulvestrant in the chemotherapy naive second-line setting are impressive, and along with tolerability and maintained or improved quality of life, have further solidified the role of these targeted agents in the treatment of metastatic HR-positive breast cancer. For the majority of patients, treatment with CDK4/6 inhibitors in the first-line setting is preferable, but combinations with fulvestrant may be optimal for those intolerant to AIs; for those who have developed recurrent disease within 1 year of last adjuvant AI therapy; or for those for whom single-agent ET is the preferred first-line treatment. We learned inadvertently from these trials that prior chemotherapy affects PFS and OS in response to subsequent ET. In PALOMA-3, approximately one third of patients had received prior chemotherapy, compared with none in MONARCH-2 and MONALEESA-3. Interestingly, the PFS to fulvestrant alone was shorter in PALOMA-3 compared with the other two trials, although the impact of adding the CDK4/6 inhibitor was similar by hazard ratios across all three trials. A subset analysis also suggests that the survival impact in PALOMA-3 was limited to those patients who had not received prior chemotherapy. These data serve to further emphasize the importance of sequential ET before use of chemotherapy for the treatment of HR-positive MBC, except in situations with primary endocrine resistance or immediately life-threatening visceral disease.

Given the extensive efficacy data, there has been interest in the use of CDK4/6 inhibitors following progression on the same or different CDK4/6 inhibitor, given either alone or in combination with the same or sequential ET. To date, retrospective data suggest potential efficacy confounded by the nature of the analyses, but support future study. Several prospective randomized phase II trials are evaluating this question.

A new question is likely to arise in the near future. Recent preliminary data have demonstrated potential efficacy of the CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, in the adjuvant high-risk setting in combination with ET.62 If these data are confirmed with longer follow-up, we will need to understand the efficacy of CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting in patients who received adjuvant CDK4/6 inhibition, and what the optimal time from last exposure is to see efficacy in the metastatic setting. At the moment, there are no data to inform this question, and there is no current approved indication for CDK4/6 inhibitors in early-stage disease.

7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425-439, 2016
8. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27:1047-1054, 2016
9. Turner NC, Ro J, Andre F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:209-219, 2015
10. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379:1926-1936, 2018
11. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al: Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 21:1165-1175, 2016
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 382:514-524, 2020
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 36:2465-2472, 2018
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR1/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 35:2875-2884, 2017
27. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al: Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 22:1028-1038, 2017
62. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38:3987-3998, 2020

Originalleitlinie

Recommendation 1.1

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered AIs as first-line endocrine therapy (Fig 1) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements. Treatment decisions must take into account exposure to adjuvant endocrine therapy. There is no survival difference between patients treated with AIs or tamoxifen in randomized controlled trials. Stronger evidence exists for nonsteroidal AIs (eg, letrozole or anastrozole) compared with steroidal AIs (eg, exemestane) in the first-line setting. This recommendation includes patients without prior exposure to AIs or those experiencing relapse. 12 months after completing adjuvant AI therapy. There is insufficient evidence to recommend fulvestrant in the first-line setting (defined as 500 mg every 2 weeks for three doses followed by 500 mg administered once per month [ie, optimal dose

and schedule of fulvestrant]); a prospective study is ongoing. Emerging data on targeted agents must be taken into consideration.

Literature review and analysis. Previous studies compared AIs with tamoxifen as first-line therapy for metastatic disease.^{32,37,57-59}

AIs generally resulted in improved PFS or TTP without having an impact on OS. A meta-analysis³⁰ concluded that tamoxifen and toremifene were similar in efficacy, with some differences in reported adverse events.

One small phase II trial and one placebo-controlled phase III trial²² compared single-agent anastrozole with exemestane in the first-line setting. Although TTP was numerically longer with anastrozole in the phase II trial, this difference was not significant. The phase III trial demonstrated similar TTP, overall response, and OS, and both agents were well tolerated. The phase II FIRST trial¹⁴ compared anastrozole with fulvestrant at a 250-mg dose followed by 500 mg (500 mg on days 0, 14, and 28, then 500 mg every 28 days) in the first-line setting.¹⁴

The primary end point of this trial was CBR, which was similar between the two arms. With longer follow-up, fulvestrant was associated with a significant improvement in TTP, without an increase in toxicity. On the basis of these data, survival was added as a secondary end point by amendment, although some patients were lost to follow-up and were censored at the time of last contact. OS was improved in patients treated with fulvestrant¹⁵ (Table 3); the phase III FALCON trial (Data Supplement 7; ClinicalTrials.gov identifier NCT01602380) is comparing these treatments.

Two trials compared the combination of fulvestrant and the nonsteroidal AI anastrozole with anastrozole alone in the first-line metastatic setting, with opposing results. The FACT (Fulvestrant and Anastrozole Combination Therapy) trial¹³ found no impact on TTP or OS, whereas SWOG 022612 found a significant improvement in PFS, with a borderline 6.4-month improvement in OS.

Major differences in the trial populations are thought to explain this difference; almost half of the patients in the SWOG trial had de novo metastatic disease, with no prior exposure to adjuvant hormone therapy (ie, tamoxifen). In contrast, 60% of patients in the FACT trial had received prior endocrine therapy, and 20% were diagnosed as having de novo metastases. There were no significant toxicity differences between single-agent and combination therapy.

A recent study evaluated the addition of the CDK 4/6 inhibitor palbociclib to the nonsteroidal AI letrozole and demonstrated a significant improvement in PFS, without an improvement in OS.⁷ These data led to accelerated FDA approval of this combination in the first-line setting, pending results from an ongoing phase III trial in the same setting.

There were no recent trials comparing chemotherapy with chemotherapy plus concurrent hormone therapy in the treatment of HR-positive metastatic disease. ECOG 318610 randomly assigned 231 women to receive chemotherapy or chemotherapy with tamoxifen and fluoxymesterone. This trial included patients with both ER-positive and ER-unknown disease, as well as both post- and premenopausal women. Time to treatment failure (TTF) was similar between the two treatment groups, although in the subset of women with ER-positive disease, TTF was longer in patients receiving combination therapy.

There was no difference in OS. Of note, all recent studies have included only postmenopausal women (regardless of age).

Clinical interpretation. In postmenopausal women, AIs may provide better disease control compared with tamoxifen in the firstline setting, without a benefit in OS. Available data suggest that either nonsteroidal or steroidal AIs can be used without differential efficacy. Toremifene is a reasonable alternative to tamoxifen, with a slightly different toxicity profile

and substantially higher cost. Toremifene can be used in conjunction with inhibitors of CYP2D6 and may be an option in some women receiving such inhibitors (eg, fluoxetine).

Although results from the FIRST trial are encouraging, definitive data from an ongoing phase III trial will be required (Data Supplement 7; ClinicalTrials.gov identifier NCT01602380) to understand the potential differences in efficacy between fulvestrant (at the currently approved dose) and AIs.

It is reasonable to combine palbociclib with an AI as first-line therapy, because this combination prolongs PFS. Phase III data are expected in 2016. Toxicity, the need for monthly blood counts, and drug access must be taken into account in making this decision.

Treatment should be administered until disease progression is documented by imaging, examination, or symptoms. Care should be taken in the interpretation of bone imaging and serum tumor markers, because results may be misleading. Withdrawal responses have been observed in patients after long periods of disease control with hormone therapy.

32. Xu HB, Liu YJ, Li L: Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: A literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 11:246-251, 2011

37. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al: Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:4883-4890, 2008

57. Bonnetterre J, Therasse P, Climent F, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 18:3748-3757, 2000

58. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19:2596-2606, 2001

59. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 18:3758-3767, 2000

30. Chi F, Wu R, Zeng Y, et al: Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: A meta-analysis. *Breast Cancer* 20:111-122, 2013

22. Iwata H, Masuda N, Ohno S, et al: A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 139:441-451, 2013

14. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: Follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 136:503-511, 2012

15. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Overall survival from the phase II 'FIRST' study. *Cancer Res* 75, 2015 (abstr S6-04)

13. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al: FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1919-1925, 2012

7. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25-35, 2015

Recommendation 1.2

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (Fig 1) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Qualifying statements. The recommendation for combination therapy in patients treated in the first-line setting without prior exposure to adjuvant hormone therapy (tamoxifen) is on the basis of positive survival results from the SWOG 0226 randomized phase III trial; the

greatest benefit in PFS was observed in an unplanned subset analysis of approximately 400 patients who had no prior exposure to hormone therapy. A similar study showed no benefit from combination therapy, but important differences in study design and patient populations existed between the two trials. The use of fulvestrant 500 mg with a loading schedule in combination with anastrozole is being studied in a phase III neoadjuvant trial.⁶⁰

There are no ongoing trials studying high-dose fulvestrant in combination with AIs in MBC.

Literature review and analysis. Conflicting data exist regarding the value of first-line combined endocrine therapy with low-dose fulvestrant and a nonsteroidal AI compared with an AI alone. These data are further complicated by the use of low-dose fulvestrant in these trials, because the 500-mg dose was shown to be superior to 250 mg in the trial and is now the approved dose. Benefit from the combination of low-dose fulvestrant and a nonsteroidal AI seems to be limited to patients without prior exposure to hormone therapy for breast cancer or with de novo HR-positive metastatic disease. Ongoing trials are evaluating the combination of high-dose fulvestrant with a nonsteroidal AI.

Older studies compared the combination of chemotherapy and hormone therapy with chemotherapy. A cooperative group trial randomly assigned 231 patients with MBC to cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with or without tamoxifen and fluoxymesterone from 1988 to 1992.¹⁰ The response rate was similar between the two arms. TTF was longer in patients with HR-positive disease receiving chemotherapy plus hormone therapy, but there was no difference in OS.

Clinical interpretation. On the basis of the SWOG 0226 data, the combination of low-dose fulvestrant and an AI could be considered in the unique population of patients with HR-positive MBC without prior exposure to hormone therapy. This recommendation will be affected by the results of ongoing trials evaluating fulvestrant 500 mg and combination studies with targeted agents.

Limited efficacy data do not support a compelling clinical advantage for the use of combined chemotherapy and endocrine therapy. Sequential therapy is preferred.

12. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 367:435-444, 2012

60. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX: The ALTERNATE trial: Assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER1/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 4:34, 2015

10. Sledge GW Jr, Hu P, Falkson G, et al: Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormonesensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 18:262-266, 2000

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [4] & [5].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitliniengruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

GOR:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

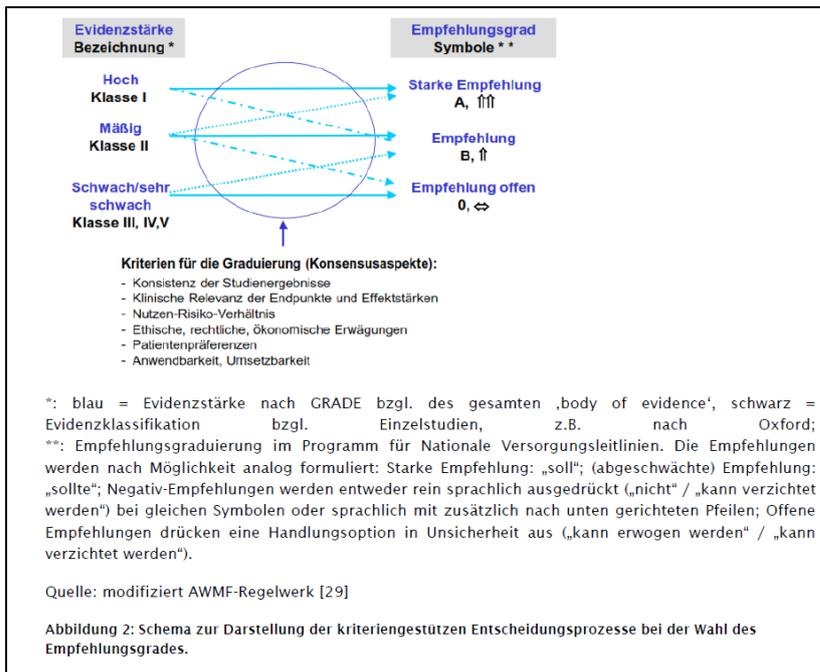


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
 - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.
- 05.07.2021: Amendment publiziert / Konsultationsphase zum Amendment (bzgl. CDK-4/6-Inhibitoren) abgeschlossen.

Empfehlungen

4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Hintergrund

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC, locally advanced breast cancer) beschreibt eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereinen: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen.

[...]

Die Einleitung einer primären, systemischen Therapie gilt als Behandlungsstandard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und inflammatorischem Karzinom sowie bei Patientinnen mit distanter Metastasierung. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (NAC), insbesondere das Erzielen einer pathologischen kompletten Remission (pCR), konnte als günstiger Prognosemarker, assoziiert mit einem verbesserten Überleben, gezeigt werden. Randomisierte klinische Studien fokussierten auf der Weiterentwicklung effektiver Systemtherapien, wobei die Strahlentherapie meistens integraler Bestandteil dieser Studien war, da die Bedeutung für die lokoregionäre Tumorkontrolle unangefochten war. Hier hat sich das wissenschaftliche Feld insofern verändert, als dass die Bedeutung der Strahlentherapie im Falle einer kompletten Remission nach Mastektomie hinterfragt wird.

Das heute verwendete neoadjuvante Therapiekonzept mit Systemtherapie bei LABC wurde erstmals in den späten 70er-Jahren von De Lena [702] beschrieben. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie konnte oft eine Größenreduktion des Tumors und der inflammatorischen Komponente erreicht werden. [...]

1971 wurde die Phase III-Studie der EORTC publiziert, zur Behandlung lokal fortgeschrittener und inflammatorischer Mammakarzinome. [...] Mit alleiniger Strahlentherapie konnte ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 13% und ein distant metastasenfrees Überleben von 15% erzielt werden, was als Hinweis für ein kuratives Potenzial gewertet wurde. Erwartungsgemäß führten die Hinzunahme der Chemo- bzw. Hormontherapie jeweils zu einer signifikanten Zunahme der Zeit bis zum Lokalrezidiv, bis zur distanten Metastasierung bzw. der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Mit der Kombinationsbehandlung konnte der größte therapeutische Effekt erzielt werden [...].

In den Folgejahren konnte im Rahmen entsprechender Studien die Systemtherapie verbessert werden durch die Hinzunahme von Anthrazyklinen und Taxanen mit

schrittweiser Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberleben für LABC von ca. 70% bzw. 40% für inflammatorische Mammakarzinome. Die Bestrahlung nach Mastektomie (im Falle der eingetretenen Resektabilität) nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde in der überwiegenden Anzahl der Patientinnen durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass Patientinnen mit pCR im Rahmen der Mastektomie ein substantiell besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen mit partiellem Ansprechen oder Tumorrest. [...]

Unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, stellte sich die Frage, inwieweit zusätzliche Lokalbehandlungen die Ergebnisse verbessern würden. Randomisierte Studien zur Frage der Notwendigkeit der Operation und Strahlentherapie in dieser Situation sind nicht verfügbar. Üblicherweise wird die Strahlentherapie bei persistierender Resektabilität nach NAC empfohlen. Die Resektabilität sollte dann erneut ca. 6-12 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung überprüft werden.

Bei Stadium III-Patientinnen mit resektablem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) wurde der Effekt von Operation und Strahlentherapie in drei kleinen randomisierten Studien untersucht. Patientinnen wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie (in zwei Studien mit Anthrazyklinen, in einer Studie mit CMF) randomisiert, um sich entweder einer Mastektomie oder einer Strahlentherapie zu unterziehen. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und lokoregionäre Tumorkontrolle waren vergleichbar zwischen beiden Lokalthérapien. Allerdings lag die Lokalrezidivrate nach 2-5 Jahren in der Größenordnung von 40-60%, unabhängig davon, ob operiert oder bestrahlt wurde. Letztlich ein indirekter Hinweis, dass Patientinnen sowohl operiert und bestrahlt werden sollten, um die Lokalrezidivraten zu senken. In keiner dieser Studien wurde die Ansprechrate nach neoadjuvanter Therapie dokumentiert. Insofern ist die Frage nach wie vor offen, inwieweit nach Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie Operation und Strahlentherapie erforderlich sind.

Die Herausforderung für die Strahlentherapie liegt in der Entscheidung, welche Patientinnen nach NAC gefolgt von Mastektomie von einer Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) profitieren. [...] Aktuell präferiert die aktuelle Datenlage eher eine Ausdehnung in der Indikation zur PMRT auch im Rahmen nodal positiver Karzinome mit niedriger Lymphknotenbeteiligung (1-3 positive Lymphknoten). Durch die Hinzunahme unterschiedlicher Systemtherapien konnte die Rate an Patientinnen mit Komplettremission nach NAC gesteigert werden. [...]

Die Rolle der PMRT wurde letztlich begründet in den beiden großen Studien der dänischen Studiengruppe (Danish Breast Cooperative Group, DBCG) und des sogenannte British Columbia Trial. [...]. Diese Studien zeigten eine substantielle Abnahme in der langfristigen lokoregionären Rezidivrate, die sich auch in einem verbesserten brustkrebspezifischen Überleben und Gesamtüberleben widerspiegelte. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die PMRT für Patientinnen mit ≥ 4 pathologisch befallenen Lymphknoten bzw. Patientinnen im Stadium III letztlich uneingeschränkt empfohlen.

In zwei kleineren Studien wurde die Bedeutung der Operation nach stattgehabter Strahlentherapie (nach neoadjuvanter Chemotherapie) untersucht:

Merajver et al. [704] behandelten 90 Patientinnen im Stadium III zunächst mit 9 Zyklen einer Anthrazyclin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie. [...] Der Verzicht auf die Operation bei Patientinnen mit pCR war nicht assoziiert mit einer höheren Lokalrezidivrate, die ca. 20% betrug nach fünf Jahren Follow-up.

Ring et al. [705] (n=136) und Daveau et al. [706] (n=165) extrahierten aus ihren prospektiven Datensammlungen die Behandlungsergebnisse von Stadium III Patientinnen mit kompletter Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, aber keine Operation. [...] Ein Trend hinsichtlich verbesserter

lokoregionärer Tumorkontrolle wurde beobachtet für Patientinnen, die sowohl Operation gefolgt von Bestrahlung erhalten hatten. [...]

Die Festlegung der Art des operativen Vorgehens nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) ist komplex und nicht standardisiert. [...]

Zusammengefasst zeigen diese Studienergebnisse, dass Frauen im klinisch fortgeschrittenen Stadium III (insbesondere mit cN2-N3 Befall und mit zum Zeitpunkt der Operation noch residuell befallenen ypN+ Lymphknoten) nach neoadjuvanter Chemotherapie und Mastektomie dem höchsten Lokalrezidivrisiko unterliegen. Das Lokalrezidivrisiko scheint für Patientinnen im klinischen T3N0 Stadium deutlich geringer, insbesondere mit einem ypN0-Status zum Zeitpunkt der Operation.

662. Overgaard, M., et al., Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*, 1997. 337(14): p. 949-55.

663. Overgaard, M., et al., Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 1999. 353(9165): p. 1641-8.

702. De Lena, M., et al., Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1978. 1(1): p. 53-9.

703. Ragaz, J., et al., Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(2): p. 116-26.

704. Merajver, S.D., et al., Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol*, 1997. 15(8): p. 2873-81.

705. Ring, A., et al., Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol*, 2003. 21(24): p. 4540-5.

706. Daveau, C., et al., Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 79(5): p. 1452-9.

4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [227, 363, 727, 730].

Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, dem Tumorstadium und der Vortherapie wie einer adjuvanten Chemotherapie, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom.

[...]

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

In den Metaanalysen [363, 726, 727, 745] zeigen sich in Bezug auf das OS und das DFS eine Überlegenheit der adjuvanten Aromatasegabe (AI) allein oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zum Tamoxifen allein bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. [...]

4.7.4. Neoadjuvante Therapie Neoadjuvante systemische Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18-24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbiologisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Updated 2014]. 2009; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.
227. Department of Health, National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7. 2015.
363. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005. 365(9472): p. 1687-717
558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. 125(1): p. 145-56.
560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014. 384(9938): p. 164-72.
580. Blamey, R.W., et al., Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*, 2013. 49(10): p. 2294-302.
726. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1998. 352(9132): p. 930-42.
727. Davies, C., et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011. 378(9793): p. 771-84.
728. Fisher, B., et al., Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(22): p. 1673-82.
729. Thuerlimann, B., et al., Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *The Breast*, 2001. 10: p. 130-138.
727. Davies, C., et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011. 378(9793): p. 771-84.
730. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
745. Ryden, L., et al., Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast*, 2016. 26: p. 106-14
793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1940-9.

5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.4. Fernmetastasen

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	s	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.26. bzw. 5.32.

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, die auf vorherige antihormonelle Therapiemaßnahmen angesprochen haben und die nicht zu der kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60% der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10%. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte eher auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 1007-1018].

Hintergrund 5.27. bzw. 5.33.

In einer Metaanalyse von 26 Studien mit 3.606 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnten Fossati et al [985] zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie zwar zu einer erhöhten Remissionsrate, nicht aber zu einem verlängerten Überleben führte. Unter der kombinierten Chemoendokrinen Therapie waren unerwünschte Wirkungen wie Ödemneigung und kardiovaskuläre Komplikationen signifikant gesteigert.

5.4.2.1. Erstlinientherapie

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.34.

Erstlinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausale Patientinnen liegen zur Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt fünf randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-3; Palbociclib: PALOMA-1 und PALOMA-2; Ribociclib: MONALEESA-2 und MONALEESA-3). Bei MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2 und MONALEESA-3 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien, während PALOMA-1 als open label-Studie durchgeführt wurde und damit einem höheren Verzerrungspotenzial unterliegt.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich bislang keine signifikanten Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie [...].

Progressionsfreies Überleben

Dagegen zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. [...]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Effekt der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität postmenopausaler Patientinnen [...].

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war auch für postmenopausale Patientinnen grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert [...].

Fazit postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie

Insgesamt zeigt die Evidenz bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren einen Behandlungsvorteil gegenüber der Vergleichstherapie lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und

deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber der Vergleichstherapie hin. Kommentare zu den Nutzenbewertungen durch das IQWiG und den Beschlüssen des G-BA sind Kapitel 5.4.1 zu entnehmen. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

985. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.

986. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.

987. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(3): p. 151-68.

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.

989. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.

990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.

991. Partridge, A.H., et al., Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3307-29.

992. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(2): p. 262-6.

993. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003372.

1007. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. Cd002747.

1008. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-8.

1009. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.

1010. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*, 2006. 94(12): p. 1789-96.

1011. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3758-67.

1012. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2003. 39(16): p. 2310-7.

1013. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-58.

1014. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3357-66.

1015. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2101-9.

1016. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.

1017. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003. 14(9): p. 1391-8.

1018. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(18): p. 1285-91.

1021. Johnston, S., et al., MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*, 2019. 5(1): p. 5.

1037. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenios®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26_Modul4A_Abemaciclib.pdf.
1038. Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A 2016; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf.
1039. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. 2017; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf.
1040. Slamon, D.J., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019.
1041. Slamon, D.J., et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 2018. 36(24): p. 2465-2472.
1042. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2865/2019-01-11_Modul4A_Ribociclib.pdf.

NICE, 2009 [9].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metaanalysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.
- Surveillance Report Januar 2018: Kein Update notwendig.

Empfehlungen

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).

Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in premenopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.

Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.

Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.

Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

[...]

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials

showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2021)
am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence

#	Suchfrage
	based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab] AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))

#	Suchfrage
7	(((#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al.** Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;Jco2101392.
2. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e943-e953.
3. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
6. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(1):21-32.
7. **Li Y, Li L, Du Q, Li Y, Yang H, Li Q.** Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR+/HER2- abc patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2021;39(5):369-378.
8. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):9-21.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 18.08.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
10. **Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al.** Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6400.

11. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
12. **Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH.** Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):479-487.
13. **Yang L, Xue J, Yang Z, Wang M, Yang P, Dong Y, et al.** Side effects of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021;10(5):5590-5599.
14. **Zheng J, Wu J, Wang C, Zhuang S, Chen J, Ye F.** Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(6):e0233571.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-270**

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Behandlungsstandard ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation ab und vom Eintritt des Rezidivs ab.

Derzeit existiert kein prädiktiver Faktor, mit dem sich eine Subgruppe definieren ließe, die nicht oder besonders von der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor profitiert. Auch liegen bisher keine direkt vergleichenden Daten zur Überlegenheit eines spezifischen CDK4/6-Inhibitors in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit vor. Aktuelle Daten zur statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit durch Ribociclib können zu einer Neubewertung der Standardtherapie führen.

Eine Chemotherapie sollte nur bei drohendem, insbesondere viszeralem Organversagen und Notwendigkeit einer schnellen Remission eingesetzt werden.

Unsere Stellungnahme basiert auf den aktuellen Leitlinien [1, 2].

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Stand des Wissens

Das Hormonrezeptor-(HR)-positive, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinoms ist eine nicht heilbare Erkrankung. Dennoch konnte in den letzten Jahren insbesondere durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren die Prognose, d.h. die mittlere Überlebenszeit, bei gleichzeitig möglichst lang andauerndem Erhalt einer hohen Lebensqualität verbessert werden [3-15]. Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität (z.B. durch Reduktion von Symptomen) sind zugleich die beiden wichtigsten Therapieziele in dieser inkurablen Behandlungssituation [1, 2]. Hieraus ergibt sich auch, dass Therapien mit spürbaren Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Nebenwirkungen, die durch die Patientin nicht wahrgenommen werden (z.B. Laborveränderungen) spielen, sofern die oben genannten Therapieziele erreicht werden, eine untergeordnete Rolle. Entsprechend sollte eine Chemotherapie so lange wie möglich vermieden werden.

Postmenopausale Patientinnen

Postmenopausale Patientinnen bilden die größte Gruppe. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [1]:

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	S	

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	
5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	

Die endokrin-basierte Therapie stellt die erste Therapieoption dar [14-17]. Hierfür kommen folgende Substanzkombinationen in Frage:

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant
- Aromataseinhibitor Monotherapie
- Fulvestrant Monotherapie
- Tamoxifen Monotherapie

Aus oben genannten Gründen sollte nach Möglichkeit ein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt werden, wobei keine direkte Evidenz für die Überlegenheit eines der drei CDK4/6-Inhibitoren existiert. Aktuelle, am 19. September 2021 auf dem ESMO-Kongress vorgestellte Daten der MONALEESA-2-Studie zeigen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Letrozol + Ribociclib gegenüber Letrozol mit einem HR von 0,76 und einem Median von 12,5 Monaten [16]

Die Wahl des endokrinen Partners orientiert sich an Vortherapien und Komorbiditäten [1, 2, 17].

Prämenopausale Patientinnen

Prämenopausale Patientinnen stellen aufgrund des jungen Alters eine besondere Herausforderung dar. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt:

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die rein endokrine Monotherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	Starker Konsens	

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen (in Abhängigkeit von der Vortherapie).	
Level of Evidence 1b	Quellen: [994-1002]	
	Starker Konsens	

Prämenopausale Patientinnen werden unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovariectomie analog zu postmenopausalen Patientinnen behandelt; auch hier ist der Einsatz des CDK4/6-Inhibitors Therapie der Wahl [1, 2, 17]. Tamoxifen kann zudem ohne den gleichzeitigen Einsatz eines GnRH-Analogons eingesetzt werden, wobei der Kombination mit GnRH der Vorzug zu geben ist.

Dementsprechend ist der Therapiestandard bei prämenopausalen Frauen:

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor + GnRH-Analagon
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant + GnRH-Analagon
- Tamoxifen + GnRH-Analagon

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

- Aromataseinhibitor + GnRH-Analogon (bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen)

Viriles Mammakarzinom

Für die endokrine Therapie des Mannes liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine evidenzbasierten Behandlungsoptionen vor; die Leitlinien orientieren sich (ebenso wie die klinische Praxis) an der endokrinen Therapie der prämenopausalen Frau, d.h. bei Einsatz eines Aromataseinhibitors sollte simultan ein GnRH-Analogon gegeben werden [1, 2, 17].

BRCA1/2 mutiertes Mammakarzinom

Eine weitere Therapie-Optionen für post- und prämenopausale Patientinnen sowie Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist bei Vorliegen einer pathogenen Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 der Einsatz von PARP-Inhibitoren als Monotherapie (Olaparib oder Talazoparib), sofern in der (neo)adjuvanten Therapiesituation bereits eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapie erfolgt ist oder deren Einsatz nicht möglich ist [18, 19].

Chemotherapie (Zytostatika)

Eine Chemotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn bei drohendem Organausfall eine schnelle Remission vonnöten ist; hierbei wird aufgrund des günstigeren therapeutischen Index einer

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Monochemotherapie der Vorzug gegeben. Die Wahl der Behandlung orientiert sich an Vortherapie, Alter und Komorbiditäten [1, 2, 17]. Folgende Substanzen kommen zum Einsatz:

- Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin oder Peg-liposomales Doxorubicin)
- Taxane (Paclitaxel, Docetaxel oder nabPaclitaxel) nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation, oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist; in der klinischen Praxis werden Paclitaxel und nabPaclitaxel entgegen der Zulassung als wöchentliches Schema und auch ohne Anthrazyklinvorbehandlung eingesetzt
- Vinorelbin (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Capecitabin (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) und Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel)
- Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid
- Paclitaxel und Gemcitabin (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Capecitabin und Docetaxel (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:

- **postmenopausale Frauen in Erstlinientherapie.**

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein, die relevanten Faktoren sind oben aufgeführt.

Literatur / Referenzen

1. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Endokin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Status März 2021. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met_MaCa_MASTER_final_20210301_inklRef.pdf
3. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.
4. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Blackwell, KL, Andre, F, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA,

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Petrakova, K, Hart, LL, Villanueva, C, Chan, A, Jakobsen, E, Nusch, A, Burdaeva, O, Grischke, EM, Alba, E, Wist, E, Marschner, N, Favret, AM, Yardley, D, Bachelot, T, Tseng, LM, Blau, S, Xuan, F, Souami, F, Miller, M, Germa, C, Hirawat, S and O'Shaughnessy, J, Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.

- Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgetti, C, Randolph, S, Koehler, M, Cristofanilli, M and Group, PS, Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(3): p. 209-19.
- Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Di Leo, A, MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(32): p. 3638-3646.
- Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Frenzel, M, Lin, Y, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Llombart-Cussac, A, MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(25): p. 2875-2884.
- Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Vidam, G, Wang, Y, Rodriguez Lorenc, K, Miller, M, Taran, T and Jerusalem, G, Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(24): p. 2465-2472.

9. Tripathy, D, Im, SA, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, SA, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, KH, Babu, KG, Wheatley-Price, P, De Laurentiis, M, Im, YH, Kuemmel, S, El-Saghir, N, Liu, MC, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, YS, Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(7): p. 904-915.
10. Im, SA, Lu, YS, Bardia, A, Harbeck, N, Colleoni, M, Franke, F, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva-Vazquez, R, Jung, KH, Chakravarty, A, Hughes, G, Gounaris, I, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T, Hurvitz, S and Tripathy, D, Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. **381**(4): p. 307-316.
11. Turner, NC, Slamon, DJ, Ro, J, Bondarenko, I, Im, SA, Masuda, N, Colleoni, M, DeMichele, A, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Andre, F, Puyana Theall, K, Huang, X, Giorgetti, C, Huang Bartlett, C and Cristofanilli, M, Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **379**(20): p. 1926-1936.
12. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Conte, P, Lu, Y, Barriga, S, Hurt, K, Frenzel, M, Johnston, S and Llombart-Cussac, A, The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

13. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Sondhi, M, Wang, Y, Chakravarty, A, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T and Jerusalem, G, Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2020. **382**(6): p. 514-524.
14. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. *ESMO Jahrestagung*, 2018.
15. Harbeck, N, Vázquez, RV, Franke, F, Babu, G, Wheatley-Price, P, Im, Y-H, Altundag, K, Lanoue, B, Alam, J, Chandiwana, D and Colleoni, M, Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. *ESMO Jahrestagung*, 2018.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB) *ESMO LBA 17*, 2021. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2021_abstractsv2/LBA17.html.pdf
17. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

18. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
19. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Goncalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Yerushalmi, R, Mina, LA, Martin, M, Roche, H, Im, YH, Quek, RGW, Markova, D, Tudor, IC, Hannah, AL, Eiermann, W and Blum, JL, *Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2018. **379**(8): p. 753-763.