

IQWiG-Berichte – Nr. 736

**Palbociclib
(Mammakarzinom) –
Addendum zum Auftrag A18-63**

Addendum

Auftrag: A19-14
Version: 1.0
Stand: 01.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Palbociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-63

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-14

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Catharina Brockhaus
- Simone Johner
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Palbociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01942135

Keywords: Palbociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01942135

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Auswertung der Studienergebnisse differenziert nach Menopausenstatus der Frauen	2
2.2 Bewertung der zusätzlichen MMRM-Analysen (Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS)	2
2.3 Bewertung der Zusatzanalysen der UEs	3
2.4 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben	5
2.4.1 Bewertung der Sensitivitätsanalyse 47 %	5
2.4.2 Bewertung der Sensitivitätsanalysen zur unvollständigen Nachbeobachtung	7
2.4.3 Fazit zu Sensitivitätsanalysen.....	9
2.5 Zusammenfassung	9
3 Literatur	11
Anhang A – Ergebnisse postmenopausale Frauen aus der PALOMA-3-Studie (Teilpopulation B1)	12
A.1 – Studienverlauf und Charakterisierung der Teilpopulation B1	12
A.2 – Ereigniszeitanalysen zur Teilpopulation B1	15
A.3 – Nebenwirkungen der Teilpopulation B1	19
Anhang B – Ergebnisse prä- / perimenopausale Frauen aus der PALOMA-3-Studie (Teilpopulation B2)	23
B.1 – Studienverlauf und Charakterisierung der Teilpopulation B2	23
B.2 – Ereigniszeitanalysen zu Teilpopulation B2	26
B.3 – Nebenwirkungen der Teilpopulation B2.....	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse spezifische UEs (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018.....	4
Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse (Ereignisanteil 47 %) zum Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3, Datenschnitt 13.04.2018	6
Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen (unvollständige Nachbeobachtung) zum Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3, Datenschnitt 13.04.2018	8
Tabelle 4: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 5: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen).....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen)	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018.....	15
Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	19
Tabelle 9: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	21
Tabelle 10: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	22
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen).....	23
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen)	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018.....	26
Tabelle 14: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	30
Tabelle 15: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	32

Tabelle 16: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018).....	33
Tabelle 17: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	34
Tabelle 18: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018).....	35
Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo und Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
ED-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-63 (Palbociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seiner Stellungnahme vom 23.01.2019 weitere Daten zur Studie PALOMA-3 vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3].

Der Auftrag des G-BA umfasst folgende Punkte:

- Auswertung der Studienergebnisse differenziert nach Menopausenstatus der Frauen (postmenopausale bzw. prä- / perimenopausale Frauen)
- Bewertung der zusätzlichen Mixed Model for repeated Measurements (MMRM)-Analysen (Messinstrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30] und der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])
- Bewertung der Zusatzanalysen der unerwünschten Ereignisse in der Stellungnahme des pU
- Bewertung der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Stellungnahme des pU

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Im Folgenden werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Sie teilen sich wie folgt auf:

- Abschnitt 2.1: Auswertung der Studienergebnisse differenziert nach Menopausenstatus der Frauen
- Abschnitt 2.2: Bewertung der zusätzlichen MMRM-Analysen zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und zur VAS des EQ-5D
- Abschnitt 2.3: Bewertung der Zusatzanalysen der unerwünschten Ereignisse (UEs)
- Abschnitt 2.4: Bewertung der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

2.1 Auswertung der Studienergebnisse differenziert nach Menopausenstatus der Frauen

In der Dossierbewertung A18-63 zu Palbociclib wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 dargestellt. Eine separate Betrachtung nach Menopausenstatus der eingeschlossenen Patientinnen erfolgte nicht. Dies war dadurch begründet, dass sich für das Merkmal Menopausenstatus keine statistisch signifikante Interaktion zeigte, insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus entsprach dies auch dem Vorgehen des G-BA bei der Erstbewertung von Palbociclib vom 18.05.2017. Dort hatte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss die beiden Teilpopulationen B1 und B2 (post- bzw. prä- / perimenopausale Frauen) trotz unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapie gemeinsam und dem folgend die Ergebnisse der Gesamtpopulation der PALOMA-3-Studie betrachtet.

Zum vorliegenden Addendum werden die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie – dem Auftrag des G-BA folgend – getrennt nach Menopausenstatus der Frauen im Anhang (Anhang A für postmenopausale Frauen und Anhang B für prä- / perimenopausale Frauen) dargestellt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalysen befinden sich im Dossier des pU in Anhang 4-G [2].

2.2 Bewertung der zusätzlichen MMRM-Analysen (Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS)

Der pU hat in seiner Stellungnahme stetige Auswertungen (analysiert mittels MMRM) zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und zur EQ-5D VAS nachgereicht.

In der Dossierbewertung wurde auf Basis der im Dossier verfügbaren Informationen dargelegt, dass zum Endpunkt EQ-5D VAS die Ergebnisse der stetigen Analysen aufgrund des hohen und zwischen den Behandlungsgruppen im Studienverlauf zunehmenden Anteils an unvollständigen Beobachtungen vermutlich nicht verwertbar sind. Dies bestätigt sich in Kenntnis der vom pU nachgereichten Daten auch für den EORTC QLQ-BR23 und EORTC QLQ-C30. So zeigt

sich für die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC BR23, dass im Palbociclib-Arm der Studie ab Zyklus 12 (etwa Monat 11) und im Vergleichsarm bereits ab Zyklus 6 (etwa Monat 6) nur noch Daten von weniger als 50 % der randomisierten Patientinnen vorliegen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der stetigen Analysen wird daher verzichtet.

2.3 Bewertung der Zusatzanalysen der UEs

Der pU hatte im Dossier nur Ereigniszeitanalysen für UEs mit einer Ereignishäufigkeit von $\geq 20\%$ in mindestens 1 Studienarm darstellt [2]. Dies war weder inhaltlich sachgerecht, noch entsprach dies der Beratung des G-BA zur Erstellung des Dossiers. In seiner Stellungnahme hat der pU daher die UEs mit einer Ereignishäufigkeit von $\geq 10\%$ bis $< 20\%$ in mindestens 1 Studienarm der PALOMOA-3-Studie nachgereicht [3]. Kaplan-Meier-Kurven der nachgereichten UEs liegen nicht vor.

Die nachgereichten Ergebnisse wurden zusammen mit den Ergebnissen im Dossier herangezogen, um die spezifischen (nicht schwerwiegenden) UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz zu identifizieren [4].

Auf diese Weise wurden über die in der Dossierbewertung genannten spezifischen UE folgende weitere spezifische UEs für die Gesamtpopulation identifiziert:

- Stomatitis (bevorzugter Begriff [PT] des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Systemorganklasse [SOC] des MedDRA),
- Alopezie (SOC) und
- Augenerkrankungen (SOC).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten spezifischen UEs für die Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 aufgelistet.

Tabelle 1: Ergebnisse spezifische UEs (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
PALOMA 3					
Nebenwirkungen					
spezifische UEs					
Stomatitis (PT, UEs)	345	n. e. 50 (14,5)	172	n. e. 5 (2,9)	4,43 [1,76; 11,15]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	345	9,2 [5,1; 20,4] 169 (49,0)	172	n. e. [20,1; n. e.] 41 (23,8)	2,10 [1,49; 2,95]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	345	n. e. 67 (19,4)	172	n. e. 11 (6,4)	2,58 [1,36; 4,90]; 0,003
Augenerkrankung (SOC, UEs)	345	n. e. 86 (24,9)	172	n. e. 20 (11,6)	1,85 [1,14; 3,02]; 0,012
<p>a: HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Jedes der zusätzlich identifizierten spezifischen UEs zeigt jeweils einen statistisch signifikanten Nachteil von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die spezifischen UEs der jeweiligen Teilpopulationen sind in Tabelle 7 (postmenopausale Frauen) und Tabelle 13 (prä- / perimenopausale Frauen) dargestellt.

2.4 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

In der Dossierbewertung wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Dies wurde begründet durch

- die nachträglich vorgenommene überproportionale Anpassung des zur finalen Analyse erforderlichen Ereignisanteils (von 47 % auf 60 %) unter Kenntnis von Studienergebnissen, sowie
- die in den Behandlungsgruppen relativ hohen und unterschiedlichen Anteile an Frauen ohne vollständige Nachbeobachtung (10 % vs. 15 % im Palbociclib- vs. Vergleichsarm).

Der pU hat in seiner Stellungnahme für beide Punkte Sensitivitätsanalysen eingereicht [3].

2.4.1 Bewertung der Sensitivitätsanalyse 47 %

Der pU reicht die Sensitivitätsanalyse ein, um zu belegen, dass die im Studienverlauf nachträgliche vorgenommen Anpassung des Ereignisanteils von 47 % auf 60 % die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht beeinträchtigt. In der vom pU nachgereichten Sensitivitätsanalyse werden Ereignisse nach dem 245. Todesfall zum Zeitpunkt des 245. Todesfall zensiert. Dies entspricht somit dem ursprünglich geplanten Ereignisanteil von 47 %.

Die vom pU vorgelegte „Sensitivitätsanalyse 47 %“ ist geeignet, um den Einfluss der überproportionalen Anhebung des Ereignisanteils der ursprünglich geplanten Analyse zu untersuchen.

Ergebnis Sensitivitätsanalyse 47 %

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Ereignisanteil 47 %.

Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse (Ereignisanteil 47 %) zum Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3, Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Hauptanalyse					
Gesamtpopulation	347	34,9 [28,8; 40,0] 201 (57,9)	174	28,0 [23,6; 34,6] 109 (62,6)	0,81 [0,64; 1,03]; 0,086
postmenopausal	275	34,8 [28,8; 40,1] 161 (58,5)	138	27,1 [22,8; 32,1] 91 (65,9)	0,76 [0,58; 0,98]; 0,034
prä- / perimenopausal	72	38,0 [24,4; n. e.] 40 (55,6)	36	38,0 [22,2; n. e.] 18 (50,0)	1,21 [0,67; 2,16]; 0,546
Sensitivitätsanalyse (Ereignisanteil 47 %) ^b					
Gesamtpopulation	347	36,6 [28,8; n. e.] 157 (45,2)	174	28,0 [23,6; 33,8] 88 (50,6)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,170
postmenopausal	275	36,6 [28,8; n. e.] 124 (45,1)	138	27,1 [22,8; 32,1] 74 (53,6)	0,75 [0,56; 0,99]; 0,045
prä- / perimenopausal	72	n. e. [24,4; n. e.] 33 (45,8)	36	n. e. [22,2; n. e.] 14 (38,9)	1,34 [0,71; 2,53]; 0,374
a: HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein)					
b: Ereignisse nach dem 245. Todesfall wurden zum Zeitpunkt des 245. Todesfall zensiert, entspricht einem geplanten Ereignisanteil von 47 %.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, in der ausschließlich die Ereignisse zum 245. Todesfall eingehen (alle Folgeereignisse wurden zensiert; entspricht einem Ereignisanteil von 47 %), zeigt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulationen jeweils einen zur Hauptanalyse vergleichbaren Effekt. Es wird daher dem pU folgend davon ausgegangen, dass die nachträglich vorgenommene Anpassung des Ereignisanteils zum Endpunkt Gesamtüberleben sich nicht relevant verzerrend auf die Ergebnisse ausgewirkt hat.

2.4.2 Bewertung der Sensitivitätsanalysen zur unvollständigen Nachbeobachtung

In der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-3 wurden 10 % bis 15 % der Patientinnen wegen Lost to Follow-up zensiert. Dies sind auffällig hohe Ausfallraten für einen Endpunkt, zu dem eine nahezu vollständige Nachbeobachtung zu erwarten ist. Der pU hat in seiner Stellungnahme 2 Sensitivitätsanalysen eingereicht, die zeigen sollen, dass die erwähnten Ausfallraten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht beeinträchtigen. Die vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen basierte jedoch auf einer Analyse mit etwa 30 % imputierten Werten und somit weit mehr, als auf Basis der Anteile an Patientinnen mit Lost to Follow-up zu erwarten wäre. Diesen Widerspruch konnte der pU in der mündlichen Anhörung nicht auflösen.

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU jeweils Korrekturen zu den Sensitivitätsanalysen A und B nachgereicht. Nähere Erläuterungen zu diesen nachgereichten Sensitivitätsanalysen finden sich in den nachgereichten Unterlagen nicht. Ein Abgleich der Sensitivitätsanalysen mit den Studiendaten ergab, dass die korrigierten Sensitivitätsanalysen im Gegensatz zu den mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Analysen den korrekten Anteil an Lost to Follow-up berücksichtigen. Die Bewertungen im vorliegenden Addendum erfolgen daher auf Basis der Ergebnisse aus den korrigierten, d. h. nach der mündlichen Anhörung nachgereichten, Sensitivitätsanalysen.

Sensitivitätsanalyse A

Für Sensitivitätsanalyse A geht der pU von der Annahme aus, dass Frauen, die vor dem Datenschnitt (13.04.2018) zensiert wurden, verstorben sind und imputiert für jede Zensierung ein Ereignis (Todesfall).

Diese Analyse ist nicht geeignet, die Robustheit des vom pU postulierten Ergebnisses (Vorteil im Gesamtüberleben für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen) zu zeigen. Aufgrund des höheren Anteils an Zensierungen (bedingt durch die höhere Ausfallrate) im Vergleichsarm der Studie wird ein höherer Anteil an Ereignissen (Todesfällen) in diesem Studienarm imputiert. Unter Kenntnis der höheren Ausfallraten im Vergleichsarm der Studie sind zu Sensitivitätsanalyse A folglich nur für die Intervention günstigere Ergebnisse zu erwarten. Zur Untersuchung der Robustheit des vom pU festgestellten Vorteils von Palbociclib kann diese Sensitivitätsanalyse daher nicht beitragen.

Sensitivitätsanalyse B

Die Sensitivitätsanalyse B des pU basiert auf der Annahme, dass Frauen, die vor dem Datenschnitt (13.04.2018) zensiert wurden, bis zum Datenschnitt überlebt haben. Das bedeutet, dass alle Zensierungen auf den Zeitpunkt des Datenschnitts verschoben wurden. Diese Analyse ist geeignet, die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen (unvollständige Nachbeobachtung) zum Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3, Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Hauptanalyse					
Gesamtpopulation	347	34,9 [28,8; 40,0] 201 (57,9)	174	28,0 [23,6; 34,6] 109 (62,6)	0,81 [0,64; 1,03]; 0,086
postmenopausal	275	34,8 [28,8; 40,1] 161 (58,5)	138	27,1 [22,8; 32,1] 91 (65,9)	0,76 [0,58; 0,98]; 0,034
prä- / perimenopausal	72	38,0 [24,4; n. e.] 40 (55,6)	36	38,0 [22,2; n. e.] 18 (50,0)	1,21 [0,67; 2,16]; 0,546
Sensitivitätsanalyse B ^b (unvollständige Nachbeobachtung)					
Gesamtpopulation	347	39,2 [31,4; 44,4] 201 (57,9)	174	32,5 [26,2; 39,4] 109 (62,6)	0,89 [0,70; 1,12]; 0,309
postmenopausal	275	38,9 [31,2; 44,5] 161 (58,5)	138	30,4 [24,6; 38,1] 91 (65,9)	0,81 [0,63; 1,05]; 0,112
prä- / perimenopausal	72	39,6 [24,6; n. e.] 40 (55,6)	36	n. e. [23,4; n. e.] 18 (50,0)	1,30 [0,73; 2,31]; 0,376
a: HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein)					
b: Bei Patientinnen, die vor dem Datenschnitt (13.04.2018) zensiert wurden, wurde davon ausgegangen, dass sie bis zum Datenschnitt überlebt haben. Diese wurden daher in dieser Analyse zum Datenschnitt zensiert.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Ergebnis Sensitivitätsanalyse B

Während für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation der prä- / perimenopausalen Frauen das Ergebnis der Hauptanalyse (kein statistisch signifikanter Effekt) durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt wird, ist dies für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen nicht der Fall:

In der Teilpopulation der postmenopausalen Frauen wird der statistisch signifikante Effekt in der Hauptanalyse zum Vorteil von Palbociclib in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Dies zeigt, dass die statistische Signifikanz des ursprünglichen Ergebnisses nicht robust ist und

lediglich vom Zeitpunkt der Zensierungen abhängt (in Sensitivitätsanalyse B werden alle Zensierung vor dem Datenschnitt auf den Zeitpunkt des Datenschnitts verschoben).

2.4.3 Fazit zu Sensitivitätsanalysen

Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zum Ereignisanteil zeigen, dass die nachträgliche Anpassung des Ereignisanteils von 47 % auf 60 % keinen relevanten Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben und die zugehörigen Interaktionstests für etwaige Effektmodifikationen hat.

Bezüglich der unvollständigen Nachbeobachtungen zeigen die Sensitivitätsanalysen keine robusten Ergebnisse. Selbst bei Einzelbetrachtung der Teilpopulationen nach Menopausenstatus zeigt sich daher in der PALOMA-3-Studie kein Vorteil für Palbociclib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Palbociclib aus der Dossierbewertung A18-63 nicht [1].

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Palbociclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-63 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist			
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.</p> <p>d: Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin releasing Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-63 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 701). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-63_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Pfizer Pharma. Palbociclib (Ibrance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.09.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/#tab/dossier>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 701: Palbociclib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-63. 2019: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Pfizer. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of fulvestrant (faslodex) with or without PD-0332991 (palbociclib) ± goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy: study A5481023 (PALOMA-3); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Anhang A – Ergebnisse postmenopausale Frauen aus der PALOMA-3-Studie (Teilpopulation B1)

A.1 – Studienverlauf und Charakterisierung der Teilpopulation B1

Tabelle 5: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen)

Studie	Palbociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PALOMA-3	N = 274 ^a	N = 136 ^a
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Q1; Q3]	10,94 [4,37; 20,34]	4,30 [1,86; 10,79]
Mittelwert (SD)	15,25 (14,10)	9,04 (11,23)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	28,75 [15,70; 44,26]	23,52 [12,85; 41,36]
Mittelwert (SD)	29,13 (15,09)	25,07 (14,95)
Morbidität ^c , Gesundheitszustand ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e		
Median [Q1; Q3]	11,19 [5,03; 20,34]	5,11 [2,18; 11,04]
Mittelwert (SD)	15,53 (13,89)	9,48 (11,23)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	11,83 [5,26; 21,22]	5,19 [2,74; 11,68]
Mittelwert (SD)	16,13 (14,10)	9,91 (11,24)
<p>a: Angaben zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens basieren auf N = 275 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 138 für Placebo + Fulvestrant, Angaben zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf N = 266 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 132 für Placebo + Fulvestrant.</p> <p>b: Dauer der Behandlung mit mindestens 1 Wirkstoff</p> <p>c: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</p> <p>d: gemessen anhand des EQ-5D VAS</p> <p>e: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; N: Anzahl Patientinnen; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 275	N ^a = 138
Alter [Jahre], MW (SD)	60,1 (10,5)	59,7 (9,4)
Ethnie, n (%)		
weiß	215 (78,2)	112 (81,2)
schwarz	11 (4,0)	6 (4,3)
asiatisch	43 (15,6)	18 (13,0)
andere	5 (1,8)	1 (0,7)
keine Angabe	1 (0,4)	1 (0,7)
Region, n (%)		
Asien-Pazifik	47 (17,1)	24 (17,4)
Europa	97 (35,3)	44 (31,9)
Nordamerika	131 (47,6)	70 (50,7)
ECOG-PS, n (%)		
0	152 (55,3)	87 (63,0)
1	123 (44,7)	51 (37,0)
Art der letzten Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation, n (%)		
Aromatasehemmer	k. A.	k. A.
Antiöstrogentherapie	k. A.	k. A.
Andere	k. A.	k. A.
vorangehende Chemotherapie, n (%)		
ja	198 (72,0)	111 (80,4)
nein	77 (28,0)	27 (19,6)
Therapielinie in der metastasierten Situation, n (%)		
Erstlinientherapie	56 (20,4)	31 (22,5)
Zweit- und Folgelinie	219 (79,6)	107 (77,5)
Art des Rezidivs, n (%)		
lokoregionär	k. A.	k. A.
lokal	k. A.	k. A.
regional	k. A.	k. A.
Fernmetastase	k. A.	k. A.
neu diagnostiziert	k. A.	k. A.
unbekannt	k. A.	k. A.
Angabe fehlt	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen) (Fortsetzung)

Studie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
Knochen	k. A.	k. A.
Brust	k. A.	k. A.
Leber	k. A.	k. A.
Lungen	k. A.	k. A.
Lymphknoten	k. A.	k. A.
Andere	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^b	248 (90,2)	131 (94,9)
Studienabbruch, n (%)	30 (10,9) ^c	17 (12,3) ^c
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Therapieabbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant (zum Datenschnitt 13.04.2018) c: eigene Berechnung ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

A.2 – Ereigniszeitanalysen zur Teilpopulation B1

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Fatigue	266	1,9 [1,9; 2,8] 187 (70,3)	132	2,8 [1,9; 4,6] 79 (59,8)	1,15 [0,88; 1,49]; 0,280
Übelkeit und Erbrechen	266	10,3 [6,5; 15,9] 134 (50,4)	132	6,5 [3,8; 12,0] 65 (49,2)	0,85 [0,63; 1,15]; 0,299
Schmerzen	266	9,6 [6,5; 15,9] 141 (53,0)	132	2,8 [2,1; 8,3] 78 (59,1)	0,63 [0,48; 0,84]; 0,002
Dyspnoe	266	14,8 [9,1; 21,4] 130 (48,9)	132	7,8 [4,6; 24,9] 61 (46,2)	0,80 [0,59; 1,09]; 0,161
Schlaflosigkeit	266	8,6 [6,5; 13,8] 145 (54,5)	132	10,2 [4,7; 18,0] 57 (43,2)	1,05 [0,77; 1,43]; 0,720
Appetitlosigkeit	266	18,2 [9,0; 25,0] 127 (47,7)	132	14,5 [6,6; 41,6] 54 (40,9)	1,00 [0,73; 1,38]; 0,995
Verstopfung	266	8,5 [4,9; 23,5] 126 (47,4)	132	19,3 [5,7; n. e.] 53 (40,2)	1,02 [0,74; 1,41]; 0,850
Diarrhö	266	15,9 [12,3; 23,0] 112 (42,1)	132	17,7 [8,3; n. e.] 45 (34,1)	1,00 [0,71; 1,42]; 0,965
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	266	7,4 [5,1; 10,6] 148 (55,6)	132	n. e. [8,3; n. e.] 46 (34,8)	1,40 [1,00; 1,96]; 0,042
Brustsymptome	266	37,9 [27,2; n. e.] 80 (30,1)	132	n. e. [15,9; n. e.] 32 (24,2)	0,96 [0,63; 1,45]; 0,851
Armsymptome	266	10,4 [6,9; 14,0] 144 (54,1)	132	6,2 [2,8; 8,3] 69 (52,3)	0,81 [0,60; 1,08]; 0,163
Belastung durch Haarausfall	266	n. e. 37 (13,9)	132	n. e. 11 (8,3)	1,43 [0,73; 2,81]; 0,300
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	keine verwertbaren Daten				

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
globaler Gesundheitszustand	266	6,7 [4,7; 10,2] 158 (59,4)	132	4,6 [2,8; 6,7] 76 (57,6)	0,79 [0,60; 1,05]; 0,115
körperliche Funktion	266	19,8 [15,9; 34,2] 112 (42,1)	132	21,3 [10,8; n. e.] 46 (34,8)	1,00 [0,70; 1,41]; 0,992
Rollenfunktion	266	6,9 [4,6; 12,2] 149 (56,0)	132	5,4 [2,8; 8,6] 71 (53,8)	0,89 [0,67; 1,19]; 0,442
emotionale Funktion	266	15,9 [10,2; 30,6] 123 (46,2)	132	7,8 [4,6; 14,5] 64 (48,5)	0,74 [0,54; 1,00]; 0,051
kognitive Funktion	266	6,5 [3,7; 14,0] 150 (56,4)	132	6,5 [4,0; 10,3] 68 (51,5)	0,99 [0,74; 1,33]; 0,980
soziale Funktion	266	13,8 [6,2; 17,4] 141 (53,0)	132	10,2 [4,5; 17,7] 61 (46,2)	0,91 [0,67; 1,24]; 0,591
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung^b					
Körperbild	266	17,5 [10,8; 28,5] 113 (42,5)	132	14,5 [6,4; n. e.] 49 (37,1)	0,93 [0,66; 1,30]; 0,657
sexuelle Funktion	266	n. e. 74 (27,8)	132	n. e. [25,1; n. e.] 35 (26,5)	0,93 [0,62; 1,40]; 0,757
sexueller Genuss	266	n. e. 36 (13,5)	132	n. e. 12 (9,1)	1,30 [0,67; 2,50]; 0,433
Zukunftsperspektive	266	41,9 [18,0; n. e.] 95 (35,7)	132	14,5 [8,3; n. e.] 49 (37,1)	0,73 [0,52; 1,04]; 0,080
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	274	0,4 [0,3; 0,5] 270 (98,5)	136	0,3 [0,1; 0,5] 126 (92,6)	–
SUEs	274	n. e. [40,5; n. e.] 57 (20,8)	136	n. e. [26,2; n. e.] 26 (19,1)	0,77 [0,48; 1,24]; 0,280
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	274	1,0 [0,9; 1,2] 215 (78,5)	136	33,2 [20,7; n. e.] 39 (28,7)	4,54 [3,22; 6,41]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	274	n. e. 19 (6,9)	136	n. e. 9 (6,6)	0,73 [0,33; 1,62]; 0,417
Abbruch von Palbociclib / Placebo + Fulvestrant	274	n. e. 13 (4,7)	136	n. e. 8 (5,9)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,181
Abbruch von Fulvestrant	274	n. e. 13 (4,7)	136	n. e. 8 (5,9)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,181
spezifische UEs					
Stomatitis (PT, UEs)	274	n. e. 34 (12,4)	136	n. e. 3 (2,2)	4,98 [1,53; 16,28]; 0,003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	274	13,1 [5,7; 26,1] 129 (47,1)	136	26,7 [19,8; n. e.] 35 (25,7)	1,79 [1,23; 2,61]; 0,002
Alopezie (PT, UEs)	274	n. e. 54 (19,7)	136	n. e. 9 (6,6)	2,58 [1,27; 5,23]; 0,007
Augenerkrankung (SOC, UEs)	274	n. e. 70 (25,5)	136	n. e. 19 (14,0)	1,57 [0,94; 2,62]; 0,080
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 3 (1,1)	136	n. e. 5 (3,7)	0,21 [0,05; 0,91]; 0,022
Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 66 (24,1)	136	n. e. 1 (0,7)	31,95 [4,43; 230,37]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 40 (14,6)	136	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	12,0 [2,8; 21,5] 141 (51,5)	136	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	274	n. e. 53 (19,3)	136	n. e. 0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

<p>a: HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein)</p> <p>b: Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert; Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>c: Der pU legt zum Datenschnitt 13.04.2018 Ereigniszeitanalysen zu einer MID von 10 Punkten vor. Es liegen keine Angaben zur Validität dieser MID vor. Die stetigen Analysen sind aufgrund des hohen und zwischen den Therapiearmen unterschiedlichen Anteilen an unvollständigen Beobachtungen nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.2 und [1]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Modul 4 B und Anhang 4-G1.1 des Dossiers dargestellt [2]. Zu den nachgereichten UEs (Ereignishäufigkeit $\geq 10\%$ bis 20% in einem Studienarm) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

A.3 – Nebenwirkungen der Teilpopulation B1

Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 274	Placebo + Fulvestrant N = 136
PALOMA 3		
Gesamtrate UEs^b	270 (98,5)	126 (92,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	217 (79,2)	27 (19,9)
Anaemie	89 (32,5)	22 (16,2)
Leukopenie	92 (33,6)	2 (1,5)
Thrombozytopenie	42 (15,3)	0 (0)
Neutropenie	178 (65,0)	3 (2,2)
Augenerkrankungen	70 (25,5)	19 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (70,8)	80 (58,8)
Obstipation	59 (21,5)	21 (15,4)
Diarrhoe	69 (25,2)	28 (20,6)
Uebelkeit	94 (34,3)	39 (28,7)
Dyspepsie	33 (12,0)	7 (5,1)
Stomatitis	34 (12,4)	3 (2,2)
Erbrechen	51 (18,6)	19 (14,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	192 (70,1)	81 (59,6)
Ermuedung	124 (45,3)	43 (31,6)
Schmerzen an der Injektionsstelle	22 (8,0)	14 (10,3)
Oedem peripher	28 (10,2)	10 (7,4)
Schmerz	16 (5,8)	14 (10,3)
Fieber	33 (12,0)	5 (3,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	144 (52,6)	47 (34,6)
Nasopharyngitis	38 (13,9)	11 (8,1)
Infektion der oberen Atemwege	30 (10,9)	9 (6,6)
Harnwegsinfektion	31 (11,3)	11 (8,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (15,7)	24 (17,6)
Untersuchungen	152 (55,5)	32 (23,5)
Aspartataminotransferase erhoeht	32 (11,7)	13 (9,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	66 (24,1)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	35 (12,8)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	79 (28,8)	5 (3,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 274	Placebo + Fulvestrant N = 136
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80 (29,2)	26 (19,1)
Appetit vermindert	45 (16,4)	13 (9,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	163 (59,5)	81 (59,6)
Arthralgie	51 (18,6)	29 (21,3)
Rueckenschmerzen	46 (16,8)	24 (17,6)
Muskelspasmen	31 (11,3)	9 (6,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35 (12,8)	13 (9,6)
Myalgie	28 (10,2)	13 (9,6)
Schmerz in einer Extremität	50 (18,2)	21 (15,4)
Erkrankungen des Nervensystems	133 (48,5)	56 (41,2)
Schwindelgefühl	46 (16,8)	12 (8,8)
Kopfschmerz	77 (28,1)	27 (19,9)
Psychiatrische Erkrankungen	64 (23,4)	28 (20,6)
Schlaflosigkeit	31 (11,3)	13 (9,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (10,9)	7 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	136 (49,6)	44 (32,4)
Husten	62 (22,6)	18 (13,2)
Dyspnoe	42 (15,3)	13 (9,6)
Schmerzen im Oropharynx	37 (13,5)	10 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	129 (47,1)	35 (25,7)
Alopezie	54 (19,7)	9 (6,6)
Ausschlag	34 (12,4)	7 (5,1)
Gefaesserkrankungen	78 (28,5)	33 (24,3)
Hitzewallung	44 (16,1)	24 (17,6)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 9: Häufige SUEs (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 274	Placebo + Fulvestrant N = 136
PALOMA 3		
Gesamtrate SUEs^b	57 (20,8)	26 (19,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (2,9)	3 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,6)	2 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (4,7)	5 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,7)	4 (2,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,1)	4 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,8)	3 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,9)	7 (5,1)
Pleuraerguss	2 (0,7)	3 (2,2)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (postmenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 274	Placebo + Fulvestrant N = 136
PALOMA 3		
Gesamtrate UEs mit CTCAE ≥ 3^b	215 (78,5)	39 (28,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	157 (57,3)	5 (3,7)
Anaemie	12 (4,4)	4 (2,9)
Leukopenie	66 (24,1)	1 (0,7)
Neutropenie	141 (51,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (5,1)	5 (3,7)
Aszites	4 (2,9)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (6,9)	5 (3,7)
Ermuedung	9 (3,3)	2 (1,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (5,5)	5 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,1)	5 (3,7)
Untersuchungen	90 (32,8)	7 (5,1)
Aspartataminotransferase erhoehrt	9 (3,3)	4 (2,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	53 (19,3)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	40 (14,6)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	11 (4,0)	5 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (4,0)	8 (5,9)
pathologische Fraktur	0 (0)	3 (2,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,1)	3 (2,2)
Erkrankung des Nervensystems	10 (3,6)	2 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	10 (3,6)	6 (4,4)
Gefaesserkrankungen	9 (3,3)	2 (1,5)
Hypertonie	8 (2,9)	1 (0,7)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen		
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwueschtes Ereignis; vs.: versus		

Für postmenopausale Patientinnen sind für Abbruch wegen UEs keine PT oder SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm aufgetreten.

Anhang B – Ergebnisse prä- / perimenopausale Frauen aus der PALOMA-3-Studie (Teilpopulation B2)

B.1 – Studienverlauf und Charakterisierung der Teilpopulation B2

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen)

Studie	Palbociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PALOMA-3	N = 71 ^a	N = 36 ^a
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Q1; Q3]	11,17 [3,35; 25,99]	5,31 [1,61; 13,29]
Mittelwert (SD)	16,30 (15,31)	8,68 (10,34)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	27,07 [17,10; 45,04]	27,38 [18,92; 43,76]
Mittelwert (SD)	29,58 (16,03)	28,43 (15,16)
Morbidität ^c , Gesundheitszustand ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e		
Median [Q1; Q3]	11,66 [3,91; 25,99]	5,65 [1,87; 13,83]
Mittelwert (SD)	16,65 (14,91)	9,40 (10,38)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	12,06 [4,24; 26,88]	6,19 [2,50; 14,18]
Mittelwert (SD)	17,17 (15,32)	9,57 (10,34)
<p>a: Angaben zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens basieren auf N = 72 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 36 für Placebo + Fulvestrant, Angaben zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf N = 69 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 34 für Placebo + Fulvestrant.</p> <p>b: Dauer der Behandlung mit mindestens 1 Wirkstoff</p> <p>c: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</p> <p>d: gemessen anhand des EQ-5D VAS</p> <p>e: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; N: Anzahl Patientinnen; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 72	N ^a = 36
Alter [Jahre], MW (SD)	44,7 (7,0)	45,7 (5,2)
Ethnie, n (%)		
weiß	37 (51,4)	21 (58,3)
schwarz	1 (1,4)	2 (5,6)
asiatisch	31 (43,1)	13 (36,1)
andere	3 (4,2)	0 (0,0)
Region, n (%)		
Asien-Pazifik	31 (43,1)	12 (33,3)
Europa	14 (19,4)	12 (33,3)
Nordamerika	27 (37,5)	12 (33,3)
ECOG-PS, n (%)		
0	54 (75,0)	29 (80,6)
1	18 (25,0)	7 (19,4)
Art der letzten Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation, n (%)		
Aromatasehemmer	k. A.	k. A.
Antiöstrogentherapie	k. A.	k. A.
Andere	k. A.	k. A.
vorangehende Chemotherapie, n (%)		
ja	53 (73,6)	27 (75,0)
nein	19 (26,4)	9 (25,0)
Therapielinie in der metastasierten Situation, n (%)		
Erstlinientherapie	18 (25,0)	9 (25,0)
Zweit- und Folgelinie	54 (75,0)	27 (75,0)
Art des Rezidivs, n (%)		
lokoregionär	k. A.	k. A.
lokal	k. A.	k. A.
regional	k. A.	k. A.
Fernmetastase	k. A.	k. A.
neu diagnostiziert	k. A.	k. A.
unbekannt	k. A.	k. A.
Angabe fehlt	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 72	N ^a = 36
Lokalisation des Rezidivs, n (%)		
Knochen	k. A.	k. A.
Brust	k. A.	k. A.
Leber	k. A.	k. A.
Lungen	k. A.	k. A.
Lymphknoten	k. A.	k. A.
Andere	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^b	62 (86,1)	35 (97,2)
Studienabbruch, n (%)	4 (5,6) ^c	7 (19,4) ^c
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Therapieabbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant (zum Datenschnitt 13.04.2018) c: eigene Berechnung ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

B.2 – Ereigniszeitanalysen zu Teilpopulation B2

Tabelle 13: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Fatigue	69	3,3 [1,0; 9,1] 45 (65,2)	34	1,9 [1,0; 8,3] 22 (64,7)	0,87 [0,51; 1,49]; 0,659
Übelkeit und Erbrechen	69	5,3 [2,1; 18,7] 42 (60,9)	34	2,8 [1,0; n. e.] 19 (55,9)	0,92 [0,53; 1,59]; 0,825
Schmerzen	69	10,5 [3,0; 19,4] 40 (58,0)	34	5,1 [1,0; 22,2] 18 (52,9)	0,58 [0,32; 1,05]; 0,085
Dyspnoe	69	21,7 [9,4; n. e.] 28 (40,6)	34	12,3 [1,9; n. e.] 14 (41,2)	0,62 [0,32; 1,20]; 0,156
Schlaflosigkeit	69	18,7 [6,7; n. e.] 30 (43,5)	34	40,0 [1,9; 40,0] 13 (38,2)	0,86 [0,44; 1,67]; 0,697
Appetitlosigkeit	69	16,1 [7,1; 28,8] 38 (55,1)	34	n. e. [4,6; n. e.] 12 (35,3)	1,12 [0,58; 2,18]; 0,639
Verstopfung	69	8,5 [3,2; 41,9] 35 (50,7)	34	12,2 [1,9; 21,8] 17 (50,0)	0,91 [0,50; 1,64]; 0,754
Diarrhö	69	16,1 [3,1; n. e.] 32 (46,4)	34	27,6 [12,3; n. e.] 12 (35,3)	1,12 [0,57; 2,19]; 0,721
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	69	10,9 [6,4; 20,9] 35 (50,7)	34	6,6 [2,8; 45,6] 15 (44,1)	0,91 [0,48; 1,70]; 0,808
Brustsymptome	69	n. e. [33,8; n. e.] 17 (24,6)	34	n. e. [7,9; n. e.] 8 (23,5)	0,76 [0,32; 1,80]; 0,545
Armsymptome	69	7,4 [2,8; 12,9] 38 (55,1)	34	5,1 [1,9; 12,2] 19 (55,9)	0,79 [0,45; 1,40]; 0,435
Belastung durch Haarausfall	69	n. e. 7 (10,1)	34	n. e. 0 (0)	n. b.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	keine verwertbaren Daten				

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
globaler Gesundheitszustand	69	6,6 [3,0; 17,6] 39 (56,5)	34	11,3 [1,9; 14,1] 19 (55,9)	0,81 [0,47; 1,41]; 0,456
körperliche Funktion	69	24,3 [8,9; n. e.] 30 (43,5)	34	13,5 [4,6; n. e.] 12 (35,3)	0,97 [0,49; 1,92]; 0,940
Rollenfunktion	69	11,4 [5,1; 28,1] 35 (50,7)	34	2,9 [1,9; 14,1] 18 (52,9)	0,66 [0,37; 1,18]; 0,172
emotionale Funktion	69	14,1 [6,4; n. e.] 32 (46,4)	34	34,4 [1,9; 34,4] 13 (38,2)	0,81 [0,42; 1,57]; 0,542
kognitive Funktion	69	6,7 [2,8; 11,5] 41 (59,4)	34	1,9 [1,9; 4,6] 21 (61,8)	0,58 [0,34; 1,01]; 0,055
soziale Funktion	69	11,4 [3,0; 36,8] 37 (53,6)	34	n. e. [1,9; n. e.] 13 (38,2)	1,13 [0,60; 2,14]; 0,674
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Körperbild	69	12,1 [4,7; n. e.] 33 (47,8)	34	12,4 [2,8; n. e.] 11 (32,4)	1,20 [0,59; 2,41]; 0,627
sexuelle Funktion	69	17,7 [8,5; n. e.] 26 (37,7)	34	23,0 [8,7; 23,0] 9 (26,5)	1,31 [0,61; 2,86]; 0,501
sexueller Genuss	69	36,8 [8,5; n. e.] 23 (33,3)	34	n. e. [13,8; n. e.] 5 (14,7)	1,77 [0,66; 4,75]; 0,249
Zukunftsperspektive	69	19,8 [13,0; n. e.] 27 (39,1)	34	15,8 [2,8; n. e.] 9 (26,5)	1,06 [0,49; 2,30]; 0,872
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	71	0,2 [0,1; 0,4] 71 (100)	36	0,1 [0,1; 0,2] 35 (97,2)	–
SUEs	71	n. e. 15 (21,1)	36	n. e. [7,9; n. e.] 7 (19,4)	0,82 [0,33; 2,04]; 0,664
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	71	0,6 [0,5; 1,0] 63 (88,7)	36	n. e. 9 (25,0)	5,90 [2,91; 11,95]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Abbruch wegen UEs					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	71	n. e. 5 (7,0)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,237
Abbruch von Palbociclib / Placebo + Fulvestrant	71	n. e. 3 (4,2)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 3,60 [0,19; 67,81]; 0,393
Abbruch von Fulvestrant	71	n. e. 5 (7,0)	36	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,237
spezifische UEs					
Stomatitis (PT, UEs)	71	n. e. 16 (22,5)	36	n. e. 2 (5,6)	3,51 [0,80; 15,44]; 0,077
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	71	3,9 [2,5; 9,2] 40 (56,3)	36	n. e. 6 (16,7)	4,04 [1,71; 9,57]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	71	n. e. 13 (18,3)	36	n. e. 2 (5,6)	2,54 [0,57; 11,31]; 0,205
Augenerkrankung (SOC, UEs)	71	n. e. 16 (22,5)	36	n. e. 1 (2,8)	7,00 [0,92; 53,06]; 0,028
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 1 (1,4)	36	n. e. 1 (2,8)	0,26 [0,02; 4,26]; 0,309
Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. [36,6; n. e.] 15 (21,1)	36	n. e. 0 (0)	n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 14 (19,7)	36	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	1,4 [0,6; 6,5] 45 (63,4)	36	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	71	n. e. 14 (19,7)	36	n. e. 0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

<p>a: HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein)</p> <p>b: Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert; Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>c: Der pU legt zum Datenschnitt 13.04.2018 Ereigniszeitanalysen zu einer MID von 10 Punkten vor. Es liegen keine Angaben zur Validität dieser MID vor. Die stetigen Analysen sind aufgrund des hohen und zwischen den Therapiearmen unterschiedlichen Anteilen an unvollständigen Beobachtungen nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.2 und [1]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Modul 4 B und Anhang 4-G2 des Dossiers dargestellt [2]. Zu den nachgereichten UEs (Ereignishäufigkeit $\geq 10\%$ bis 20% in einem Studienarm) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

B.3 – Nebenwirkungen der Teilpopulation B2

Tabelle 14: Häufige UEs (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate UEs^b	71 (100)	35 (97,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	57 (80,3)	5 (13,9)
Anaemie	18 (25,4)	2 (5,6)
Leukopenie	20 (28,2)	0 (0)
Neutropenie	52 (73,2)	1 (2,8)
Thrombozytopenie	9 (12,7)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (11,3)	2 (5,6)
Augenerkrankungen	16 (22,5)	1 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (76,1)	25 (69,4)
Obstipation	17 (23,9)	7 (19,4)
Diarrhoe	25 (35,2)	7 (19,4)
Uebelkeit	30 (42,3)	14 (38,9)
Stomatitis	16 (22,5)	2 (5,6)
Erbrechen	24 (33,8)	9 (25,0)
Abdominalschmerz	6 (8,5)	6 (16,7)
Schmerzen Oberbauch	6 (8,5)	7 (19,4)
Mundtrockenheit	8 (11,3)	4 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (71,8)	26 (72,2)
Ermuedung	28 (39,4)	11 (30,6)
Oedem peripher	8 (11,3)	3 (8,3)
Fieber	14 (19,7)	5 (13,9)
Asthenie	4 (5,6)	4 (11,1)
Brustkorbschmerz	3 (4,2)	4 (11,1)
grippeaehnliche Erkrankung	9 (12,7)	1 (2,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	4 (5,6)	5 (13,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	44 (62,0)	13 (36,1)
Nasopharyngitis	12 (16,9)	3 (8,3)
Infektion der oberen Atemwege	14 (19,7)	4 (11,1)
Grippe	2 (2,8)	4 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (15,5)	3 (8,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
Untersuchungen	35 (49,3)	5 (13,9)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (11,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (25,4)	2 (5,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	28 (39,4)	2 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (32,4)	8 (22,2)
Appetit vermindert	15 (21,1)	5 (13,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (63,4)	23 (63,9)
Arthralgie	18 (25,4)	8 (22,2)
Rueckenschmerzen	20 (28,2)	10 (27,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (11,3)	3 (8,3)
Schmerz in einer Extremität	9 (12,7)	6 (16,7)
Knochenschmerzen	10 (14,1)	2 (5,6)
Nackenschmerzen	2 (2,8)	4 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (49,3)	19 (52,8)
Schwindelgefühl	12 (16,9)	6 (16,7)
Kopfschmerz	22 (31,0)	10 (27,8)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (28,2)	7 (19,4)
Schlaflosigkeit	12 (16,9)	4 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (19,7)	2 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (45,1)	12 (33,3)
Husten	15 (21,1)	6 (16,7)
Schmerzen im Oropharynx	15 (21,1)	4 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	40 (56,3)	6 (16,7)
Alopezie	13 (18,3)	2 (5,6)
Pruritus	9 (12,7)	2 (5,6)
Ausschlag	9 (12,7)	1 (2,8)
Gefaesserkrankungen	20 (28,2)	8 (22,2)
Hitzewallung	12 (16,9)	6 (16,7)

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Häufige SUEs (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate SUEs^b	15 (21,1)	7 (19,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,8)	0 (0)
febrile Neutropenie	2 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	1 (2,8)
Oesophagusstenose	0 (0)	1 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (7,0)	2 (5,6)
Progression einer Erkrankung	2 (2,8)	0 (0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0)	1 (2,8)
Schmerz	0 (0)	1 (2,8)
Fieber	2 (2,8)	1 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,6)	3 (8,3)
Pneumonie	0 (0)	2 (5,6)
Pyelonephritis	0 (0)	1 (2,8)
Harnwegsinfektion	1 (1,4)	1 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)	1 (2,8)
Humerusfraktur	0 (0)	1 (2,8)
Untersuchungen		
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,8)	1 (2,8)
Stimmbandparese	0 (0)	1 (2,8)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 16: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate UEs mit CTCAE $\geq 3^b$	63 (88,7)	9 (25,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48 (67,6)	1 (2,8)
Anaemie	2 (2,8)	0 (0)
Leukopenie	15 (21,1)	0 (0)
Neutropenie	45 (63,4)	0 (0)
febrile Neutropenie	2 (2,8)	0 (0)
Leukozytose	0 (0)	1 (2,8)
Thrombozytopenie	2 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (5,6)	1 (2,8)
Diarrhoe	0 (0)	1 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,8)	1 (2,8)
Progression einer Erkrankung	2 (2,8)	0 (0)
Schmerz	0 (0)	1 (2,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (5,6)	1 (2,8)
Pneumonie	0 (0)	1 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (2,8)
Humerusfraktur	0 (0)	1 (2,8)
Untersuchungen	20 (28,2)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhoert	2 (2,8)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoert	2 (2,8)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	14 (19,7)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (19,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	2 (2,8)	2 (5,6)
Hyperglykaemie	0 (0)	1 (2,8)
Hypalbuminaemie	0 (0)	1 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,4)	2 (5,6)
Rueckenschmerzen	1 (1,4)	2 (5,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0)	1 (2,8)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (1,4)	1 (2,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,2)	2 (5,6)
Migraene	0 (0)	1 (2,8)
Synkope	0 (0)	1 (2,8)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (2,8)
Dyspnoe	0 (0)	1 (2,8)
Husten mit Auswurf	0 (0)	1 (2,8)

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 17: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate Abbrüche von Palbociclib / Placebo wegen UEs^b	5 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (4,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (2,8)	0 (0)

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 18: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate Abbrüche von Fulvestrant wegen UEs^b	5 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,8)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (2,8)	0 (0)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo und Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (prä- / perimenopausale Frauen, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 71	Placebo + Fulvestrant N = 36
PALOMA 3		
Gesamtrate Abbrüche Palbociclib oder Placebo und Fulvestrant wegen UEs^b	3 (4,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,8)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (2,8)	0 (0)
a: MedDRA-Version 21,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: UEs wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, ohne Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit dem PT „Brustkrebs“. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		