



IQWiG-Berichte – Nr. 1431

**Palbociclib
(Mammakarzinom,
Kombination mit einem
Aromatasehemmer) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-66
Version: 1.0
Stand: 29.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Palbociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-66

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Dr. med. Volker Heilmann, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Ulrich Grouven
- Katharina Frangen
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Palbociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT00721409, NCT01740427, NCT02297438

Keywords

Palbociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT00721409, NCT01740427, NCT02297438

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Palbociclib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2016 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.10.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2022 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die Daten zum Gesamtüberleben aus eingeschlossenen Studie PALOMA-2 zum Zeitpunkt der Erstbewertung vorläufig waren. Die finalen Ergebnisse aus der noch laufenden Studie standen zu diesem Zeitpunkt noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) nach Fristablauf sollten im Dossier sämtliche Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens vorgelegt werden, einschließlich der finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die

Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.43
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.43
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.45
I 4.3 Ergebnisse	I.47
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.54
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.55
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.59
I 6 Literatur	I.62
I Anhang A Suchstrategien	I.67
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.68
I Anhang B.1 Mortalität	I.68
I Anhang B.2 Nebenwirkungen.....	I.69
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.76
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie PALOMA-4	I.93
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.95

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	I.9
Tabelle 3: Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	I.25
Tabelle 8: Vom pU vorgelegte Auswertungen zu den Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 je Datenschnitt und Endpunktkategorie	I.28
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	I.30
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	I.32
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	I.35
Tabelle 12: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Studie PALOMA-2).....	I.37
Tabelle 13: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Studie PALOMA-4).....	I.38
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	I.40
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	I.44
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	I.46
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	I.48
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol.....	I.57
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol	I.59

Tabelle 20: Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.60
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2	I.77
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.82
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2	I.84
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.84
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2	I.85
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.86
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2	I.86
Tabelle 28: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.89
Tabelle 29: Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2	I.90
Tabelle 30: Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.92
Tabelle 31: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4	I.93

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.69
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)...	I.72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)...	I.72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)	I.73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)	I.73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.74

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021).....	I.75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.75
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$, Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.94
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$, Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020).....	I.94

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	Blinded independent central Review
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ER	Östrogenrezeptor
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2022 übermittelt.

Der 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. Die finalen Ergebnisse aus der noch laufenden Studie standen zu diesem Zeitpunkt noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) nach Fristablauf sollten im Dossier sämtliche Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens vorgelegt werden, einschließlich der finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Fragestellung

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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

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 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
<p>a. Dargestellt ist 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>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

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).

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 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.

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.

Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. 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.

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 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).

Für die Studie PALOMA-2 legt der pU zwar ebenfalls 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.

Studiencharakteristika

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.

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.

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).

Datenschnitte und Auswertungen

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 für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Der Datenschnitt vom 31.05.2017 war dagegen gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.

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.

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.

Die Argumentation des pU ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht, insbesondere auch da die Befristungsaufgabe nicht umgesetzt wurde. Des Weiteren ist zu beachten, dass die 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.

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.

Verzerrungspotenzial

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.

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 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.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist unabhängig vom jeweiligen Verzerrungspotenzial in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

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.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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 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, maximal Belege und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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.

Schwere UEs

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.

Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) 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.

Spezifische UEs

UEs: Alopezie und Stomatitis

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.

Schwere UEs: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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.

Schwere UEs: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt)

Für die spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt) zeigt sich jeweils ein 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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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.

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.

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.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib.

Tabelle 3: Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 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 	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. 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>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.</p> <p>d. In die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 wurden fast ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

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 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
<p>a. Dargestellt ist 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>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 04.04.2022)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 04.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Palbociclib (letzte Suche am 04.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Palbociclib (letzte Suche am 04.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 12.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikationen und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
A5481003 (PALOMA-1 ^d) ^e	ja	ja	nein	ja [1,2]	ja [3,4]	ja [5-9]
A5481008 (PALOMA-2 ^d)	ja	ja	nein	ja [10,11] ^f , [12,13]	ja [14,15]	ja [9,16-31]
A5481027 (PALOMA-4 ^d)	ja	ja	nein	ja [13,32,33]	ja [34]	nein

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Für diese Studie erfolgte durch den pU in Modul 4 A keine Aufarbeitung der Studienergebnisse gemäß Dossiervorlage. Die Studie wurde vom pU in den Studienpool seiner Bewertung eingeschlossen, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; zur Erläuterung siehe nachfolgender Textabschnitt.
f. Die Zitate beziehen sich auf die Studienberichte für den 1. Datenschnitt (26.02.2016) und den 2. Datenschnitt (31.05.2017). Der Studienbericht des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitts (15.11.2021) lag gemäß Angaben des pU im Dossier zum Zeitpunkt der Einreichung nicht vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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).

Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt [35,36]. 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 1. geplanten Datenschnitt vor und beide Studien waren noch laufend. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier zu beiden Studien jeweils Daten zu aktuelleren Datenschnitten vor. Allerdings legt der pU für keine der beiden Studien im Dossier jeweils eine vollständige Aufarbeitung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers, die in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung allerdings ohne Konsequenz bleibt. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

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 [37] 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.

Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. 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. Darüber hinaus ließe sich die Argumentation des pU ebenso auf die Studie PALOMA-4 anwenden, die er für seine Bewertung im Gegensatz zur Studie PALOMA-1 heranzieht. Diesbezüglich geht der pU für die beiden Studien innerhalb des Dossiers unterschiedlich vor. Eine Begründung für diese Inkonsistenz in seiner Bewertung liefert der pU im Dossier nicht.

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 [35]. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 2 Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor (PALOMA-1: N = 165; PALOMA-2: N = 666, PALOMA-4: N = 340). 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 statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol für den Endpunkt schwere UEs.

Für die Studie PALOMA-2 legt der pU zwar ebenfalls 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. Zur detaillierten Erläuterung der vorliegenden Datensituation für die Studie PALOMA-2 siehe Abschnitt I 3.2.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PALOMA-2	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit ER-positivem, HER2-negativem ^b lokoregionär rezidivierendem / metastasiertem ^c Mammakarzinom ohne vorangegangene systemische Therapie für fortgeschrittenes Stadium ^d	Palbociclib + Letrozol (N = 444) Placebo + Letrozol (N = 222)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^e , symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung der Patientin oder der Prüferärztin / des Prüferarztes, Loss to Follow-up oder Tod Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse	186 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich 02/2013–laufend Datenschnitte: ▪ 26.02.2016 ^g ▪ 31.05.2017 ^h ▪ 15.11.2021 ⁱ	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PALOMA-4	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale, asiatische Patientinnen (18–70 Jahre) mit ER-positivem, HER2-negativem ^b , lokoregionär rezidivierendem / metastasiertem ^c Mammakarzinom ohne vorangegangene systemische Therapie für fortgeschrittenes Stadium ^d	Palbociclib + Letrozol (N = 169) Placebo + Letrozol (N = 171)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^e , symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung der Patientin oder der Prüffärztin / des Prüffarztes, Loss to Follow-up oder Tod Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse	52 Zentren in China, Hongkong, Singapur, Taiwan und Thailand 03/2015–laufend Datenschnitt: ▪ 31.08.2020 ^g	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der HER2-Status wurde mittels FISH, CISH, dual ISH (gemäß Angabe im Studienprotokoll nur in der Studie PALOMA-2) oder IHC bestimmt; ein positiver ER-Status wurde histologisch oder zytologisch anhand von Laborbefunden bestätigt.</p> <p>c. Patientinnen mit fortgeschrittenen symptomatischen viszeralen oder unkontrollierten oder symptomatischen ZNS-Metastasen waren ausgeschlossen.</p> <p>d. 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.</p> <p>e. Patientinnen können nach Ermessen der Prüffärztinnen und -ärzte über die Progression hinaus weiter die Studienmedikation erhalten, sofern dies im Interesse der Patientinnen lag.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>g. präspezifizierter finaler Datenschnitt zum PFS</p> <p>h. ungeplanter Datenschnitt zum PFS</p> <p>i. präspezifizierter finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben</p> <p>CCND1: Cyclin D1; CISH: Chromogenic In Situ Hybridization; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In situ Hybridization; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
PALOMA-2	Palbociclib 125 mg/Tag, oral in den Wochen 1–3 eines 28-tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral ▪ für Palbociclib Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich ^a ▪ für Letrozol keine Dosisanpassung möglich, Unterbrechung war erlaubt ^a	Placebo in den Wochen 1–3 eines 28-tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral ▪ für Placebo Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich ^a ▪ für Letrozol keine Dosisanpassung möglich, Unterbrechung war erlaubt ^a	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Behandlung für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierende ER-positive Erkrankung ▪ CDK4/6-Inhibitoren ▪ CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren und QT-Intervall-verlängernde Medikamente innerhalb 7 Tage vor Studienbeginn Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere Krebstherapien ▪ starke / moderate CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren ▪ Hormonersatztherapie ▪ Protonenpumpenhemmer
PALOMA-4	Palbociclib 125 mg/Tag, oral in den Wochen 1–3 eines 28-tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral ▪ für Palbociclib Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich ^a ▪ für Letrozol keine Dosisanpassung möglich, Unterbrechung war erlaubt ^a	Placebo in den Wochen 1–3 eines 28-tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral ▪ für Placebo Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich ^a ▪ für Letrozol keine Dosisanpassung möglich, Unterbrechung war erlaubt ^a	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Behandlung für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierende ER-positive Erkrankung ▪ CDK4/6-Inhibitoren ▪ CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren und QT-Intervall-verlängernde Medikamente innerhalb 7 Tage vor Studienbeginn Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere Krebstherapien ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren ▪ CYP3A-Inhibitoren und Induktoren und QT-Intervall-verlängernde Medikamente ▪ Hormonersatztherapie ▪ Protonenpumpenhemmer
a. bei Abbruch von Palbociclib bzw. Placebo aufgrund von Toxizität war die Fortsetzung von Letrozol erlaubt; bei Abbruch von Letrozol aufgrund von Toxizität musste auch Palbociclib abgebrochen werden CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase; CYP3A: Cytochrom P450 Leberenzyme; ER: Östrogenrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aus 2 für die Fragestellung relevanten Studien Daten herangezogen: aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 werden wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben aufgrund fehlender adäquater Aufbereitung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Eine Beschreibung der Studie findet sich in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet [35].

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. 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 im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 444) oder Placebo + Letrozol (N = 222) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralem Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de-novo-metastasiert vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und nach Art der vorangegangenen (neo-)adjuvanten Krebstherapie (hormonelle Therapie vs. keine hormonelle Therapie).

Die Studie PALOMA-4 unterscheidet sich von der Studie PALOMA-2 nur in wenigen der oben aufgeführten Punkte. 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 (N = 169) oder Placebo + Letrozol (N = 171) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in der Studie PALOMA-4 gemäß Angabe in den Studienunterlagen neben den oben für die Studie PALOMA-2 beschriebenen Merkmalen zusätzlich auch stratifiziert nach Region (China vs. andere Länder).

In beiden Studien entspricht die Behandlung der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm den jeweiligen Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol [38,39]. Die Behandlung soll in beiden Studienarmen bis Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie oder unakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

In beiden Studien können die Patientinnen nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention Placebo zur Prüfintervention Palbociclib ist jedoch in beiden Studien nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt beider Studien ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte und Auswertungen

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Studie PALOMA-1 abgeschlossen. Wie bereits in Abschnitt I 3.1 detailliert beschrieben, legt der pU zu dieser Studie in Modul 4 A

des Dossiers keinerlei Aufarbeitung von Ergebnissen zur Studie PALOMA-1 gemäß den Anforderungen der Dossievorlage vor (zur Zusammenfassung der Datenlage und den vorliegenden Datenschnitten, siehe auch Tabelle 8).

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 [35]. 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 für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Der Datenschnitt vom 31.05.2017 war dagegen gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Datenschnitt durchgeführt wurde, da eine präzise Schätzung des medianen PFS einschließlich 95 %-KI zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts noch nicht möglich gewesen sei.

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. Ein weiterer Datenschnitt ist für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Die dafür erforderliche Ereigniszahl von 247 Ereignissen für den Endpunkt war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch nicht erreicht.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen für die Datenschnitte der Studie PALOMA-2 und die dafür berichteten Ergebnisse je Endpunktkategorie.

Tabelle 8: Vom pU vorgelegte Auswertungen zu den Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 je Datenschnitt und Endpunktkategorie

Studie Datenschnitt	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
PALOMA-1 ^a 29.11.2013 ^b 30.12.2016 ^d	– ^c – ^e	– ^c – ^e	– ^c – ^e	– ^c – ^e
PALOMA-2 26.02.2016 ^b 31.05.2017 ^f 15.11.2021 ^g	– ^c – x	– ^c x –	– ^c x –	– ^c – x
PALOMA-4 31.08.2020 ^b	x	x	x	x

a. Für diese Studie erfolgte durch den pU in Modul 4 A keine Aufarbeitung der Studienergebnisse gemäß Dossievorlage. Die Studie wurde vom pU in den Studienpool seiner Bewertung eingeschlossen, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1.

b. a priori geplante finale Analyse des PFS

c. Datenschnitt war Bewertungsgrundlage der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet; der pU legt im aktuellen Dossier keine Auswertungen zu diesem Datenschnitt vor.

d. Finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben gegen Ende der Studie; die konkrete Planung des Datenschnitts lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht entnehmen.

e. Für diesen Datenschnitt legt der pU im Dossier zwar Ergebnisse vor, allerdings erfolgte durch den pU in Modul 4 A keine Aufarbeitung der Studienergebnisse gemäß Dossievorlage.

f. Ungeplanter Datenschnitt zur Analyse des PFS; durchgeführt nach 405 PFS-Ereignissen gemäß Bewertung der Progression durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte, da eine präzise Schätzung des medianen PFS einschließlich 95 %-KI zum Zeitpunkt der geplanten finalen Analyse nicht möglich war.

g. A priori geplante finale Analyse des Gesamtüberlebens; zu diesem Datenschnitt liegt im Dossier des pU kein Studienbericht vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Vergleichsarmarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und geht davon aus, dass sich Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändern und dass somit keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Die Argumentation des pU ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht, insbesondere da die Befristungsaufgabe nicht umgesetzt wurde. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Endpunkte teilweise auch über das Ende der Studienbehandlung hinaus erhoben wurden (siehe

Abschnitt I 4.1) 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 [40]. 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 in Abschnitt I 3.1 beschrieben inhaltlich unvollständig.

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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie Endpunkt	
PALOMA-2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienabbruch oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	bis Abbruch der Behandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	bis zum Tod, Studienabbruch oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung
PALOMA-4	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Morbidität	
Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	bis Abbruch der Behandlung oder Widerruf der Einwilligungserklärung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	bis Abbruch der Behandlung oder Widerruf der Einwilligungserklärung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [FACT-B]) sowohl in der Studie PALOMA-2 als auch in der Studie PALOMA-4 nach Behandlungsende weiterhin erhoben werden. Aus den Angaben zur Studienplanung in den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass dies in der Studie PALOMA-2 vorgesehen war, jedoch abweichend von der Angabe in Modul 4 A nicht in der Studie PALOMA-4. Auch aus den weiteren Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen, dass in der Studie PALOMA-4 abweichend zum Studienprotokoll eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus erfolgte.

Daher wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungszeiten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie PALOMA-4 systematisch verkürzt sind, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben wurde. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen

machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch dieser Endpunkt – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben wird.

Obwohl in der Studie PALOMA-2 die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch über das Behandlungsende hinaus erhoben werden sollte, ist aus den Angaben des pU im Dossier nicht ersichtlich, ob entsprechende Erhebungen in die von ihm vorgelegten Analysen zum ungeplanten 2. Datenschnitt eingeflossen sind. Eine vergleichbare Situation lag bereits im Dossier des pU zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet für die vorgelegten Analysen zum 1. Datenschnitt vor [9]. Bereits in diesem Verfahren wurde die Datensituation diskutiert und der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten nachgereicht, die, wie in den tragenden Gründen zum Beschluss des Verfahrens beschrieben, für die Nutzenbewertung jedoch ebenfalls nicht verwertbar waren, da es sich um eine isolierte Analyse von Daten ausschließlich nach Progression handelte [40]. Dass der pU dies im aktuellen Dossier erneut nicht adressiert, ist vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht. Da die vom pU vorgelegten Analysen zum 2. Datenschnitt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie bereits oben beschrieben für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind, bleibt dies für die vorliegende Dossierbewertung jedoch ohne Konsequenz.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität sowie Nebenwirkungen sind für beide Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (bei Nebenwirkungen zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen auch für diese Endpunkte erforderlich, dass sie – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PALOMA-2		PALOMA-4	
	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N ^a = 444	N ^a = 222	N ^a = 169	N ^a = 171
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (11)	61 (11)	54 (9)	54 (9)
Ethnie, n (%)				
weiß	344 (77)	172 (77)	0 (0)	0 (0)
schwarz	8 (2)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	65 (15)	30 (14)	169 (100)	171 (100)
andere	27 (6)	17 (8)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)				
Europa	212 (48)	95 (43)	–	–
China	k. A.	k. A.	141 (83)	144 (84)
Nordamerika	168 (38)	99 (45)	–	–
andere	64 (14) ^b	28 (13) ^b	28 (17) ^c	27 (16) ^c
ECOG-PS, n (%)				
0	257 (58)	102 (46)	84 (50)	81 (47)
1	178 (40)	117 (53)	85 (50)	90 (53)
2	9 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf der Randomisierung), n (%)				
de-novo-metastasiert	148 (33)	74 (33)	34 (20)	32 (19)
≤ 12 Monate	89 (20)	44 (20)	55 (33)	54 (32)
> 12 Monate	207 (47)	104 (47)	80 (47)	85 (50)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (bei der Randomisierung), n (%)				
hormonelle Therapie	253 (57)	127 (57)	102 (60)	104 (61)
keine vorangegangene hormonelle Therapie	191 (43)	95 (43)	67 (40)	67 (39)
vorangegangene Chemotherapie in der (neo-) adjuvanten Situation, n (%)				
ja	213 (48)	109 (49)	126 (75)	129 (75)
nein	231 (52)	113 (51)	43 (25)	42 (25)
aktuelles Krankheitsstadium, n (%)				
IIA	k. A.	k. A.	1 (1)	0 (0)
III	k. A.	k. A.	3 (2)	0 (0)
IIIB	k. A.	k. A.	3 (2)	1 (1)
IIIC	k. A.	k. A.	2 (1)	1 (1)
IV	k. A.	k. A.	157 (93)	166 (97)
unbekannt	k. A.	k. A.	3 (2)	3 (2)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PALOMA-2		PALOMA-4	
	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N ^a = 444	N ^a = 222	N ^a = 169	N ^a = 171
Art des Rezidivs, n (%)				
kein Rezidiv	0 (0) ^d	0 (0) ^d	3 (2)	1 (1)
Rezidiv, nicht näher bezeichnet	0 (0) ^d	0 (0) ^d	23 (14)	29 (17)
lokoregionär	2 (< 1)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
lokal	6 (1)	3 (1)	1 (1)	0 (0)
regional	3 (1)	1 (< 1)	1 (1)	1 (1)
Fernmetastase	294 (66)	145 (65)	117 (69)	119 (70)
neu diagnostiziert	139 (31)	71 (32)	21 (12)	19 (11)
unbekannt	0 (0) ^d	0 (0) ^d	3 (2)	1 (1)
Lokalisation der Metastasen ^e , n (%)				
Brust	137 (31)	74 (33)	36 (21)	30 (18)
Knochen	325 (73)	162 (73)	97 (57)	108 (63)
Leber	75 (17)	46 (21)	31 (18)	29 (17)
Lungen	150 (34)	71 (32)	72 (43)	83 (49)
Lymphknoten	212 (48)	110 (50)	96 (57)	90 (53)
Therapieabbruch ^f , n (%)				
Abbruch Palbociclib bzw. Placebo	401 (90,3) ^g	217 (97,7) ^g	135 (79,9) ^{d,h}	155 (90,6) ^h
Abbruch Letrozol	399 (89,9) ⁱ	217 (97,7) ⁱ	135 (79,9) ^{d,j}	155 (90,6) ^j
Studienabbruch, n (%)	332 (74,8) ^k	178 (80,2) ^k	104 (61,5) ^l	98 (57,3) ^l
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Unter „andere“ sind asiatische Länder und Australien zusammengefasst.</p> <p>c. Hongkong, Singapur, Taiwan und Thailand</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Lokalisationen, die > 20 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm in mindestens 1 Studie betrafen.</p> <p>f. Zur Anzahl der Patientinnen, die mindestens 1 oder beide Komponenten der Behandlung abgebrochen haben, liegen für die maßgeblichen Datenschnitte keine Angaben vor.</p> <p>g. Datenschnitt 15.11.2021; häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Krankheitsfortschritt / Rückfall (272 vs. 172 Patientinnen)</p> <p>h. Datenschnitt 31.08.2020; häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Krankheitsfortschritt / Rückfall (104 vs. 131 Patientinnen)</p> <p>i. Datenschnitt 15.11.2021; häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Krankheitsfortschritt / Rückfall (281 vs. 171 Patientinnen)</p> <p>j. Datenschnitt 31.08.2020; häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Krankheitsfortschritt / Rückfall (105 vs. 132 Patientinnen)</p> <p>k. Datenschnitt 15.11.2021; häufigste Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (273 vs. 132 Patientinnen) oder Rücknahme der Einverständniserklärung (41 vs. 28 Patientinnen)</p> <p>l. Datenschnitt 31.08.2020; häufigste Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (79 vs. 86 Patientinnen) oder Lost to Follow-up (9 vs. 7 Patientinnen)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sind in der Zusammensetzung ihrer Patientenpopulationen weitgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen vor allem in Bezug auf die Ethnie, da in die Studie PALOMA-4 ausschließlich asiatische Patientinnen eingeschlossen wurden. Die Patientinnen in der Studie PALOMA-2 sind mit im Mittel ca. 60 Jahren etwas älter als die Patientinnen in der Studie PALOMA-4 mit im Mittel 54 Jahren, wobei Patientinnen im Alter von > 70 Jahren in die Studie PALOMA-4 nicht eingeschlossen werden konnten. Fast alle Patientinnen in beiden Studien wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. In der Studie PALOMA-2 hatten weniger Patientinnen eine vorangegangene Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation erhalten als in der Studie PALOMA-4 (ca. 50 % gegenüber 75 %), während in beiden Studien ein vergleichbarer Anteil der Patientinnen eine hormonelle Therapie in der (neo-)adjuvanten Situation erhalten hatte.

Zum Krankheitsstadium gibt es nur in der Studie PALOMA-4 Angaben, denen zufolge fast alle Patientinnen Fernmetastasen aufweisen (Stadium IV). Zur Art des Rezidivs liegen für beide Studien Angaben vor, wobei hier der Anteil an Fernmetastasen für beide Studien mit je über 65 % am höchsten ist.

Bei den Anteilen der Patientinnen mit Therapieabbruch zeigen sich sowohl Unterschiede zwischen den Studien als auch zwischen den Studienarmen beider Studien. Im Interventionsarm brachen jeweils weniger Patientinnen die Therapie mit Palbociclib bzw. Placebo oder mit Letrozol ab als im Vergleichsarm der jeweiligen Studie. Die Zahl der Studienabbrüche ist in PALOMA-2 höher als in PALOMA-4, jedoch zwischen den Armen der jeweiligen Studie etwa vergleichbar.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PALOMA-2 (Datenschnitt 15.11.2021)	N = 444	N = 222
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	22,0 [9,8; 45,7]	13,8 [5,5; 28,1]
Mittelwert (SD)	32,1 (29,1)	20,8 (21,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	48,1 [21,5; 87,7]	40,6 [24,8; 78,8]
Mittelwert (SD)	51,8 (30,9)	48,2 (29,5)
Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A. ^b	k. A. ^b
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	23,0 [10,7; 46,6]	14,7 [6,5; 29,0]
Mittelwert (SD)	32,9 (28,9)	21,7 (21,5)
PALOMA-4 (Datenschnitt 31.08.2020)	N = 168	N = 171
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	19,5 [8,4; 38,7]	14,0 [7,4; 28,2]
Mittelwert (SD)	24,2 (18,6)	19,3 (16,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	41,4 [24,6; 52,5]	45,1 [25,9; 52,5]
Mittelwert (SD)	37,4 (17,3)	38,2 (16,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Median [Q1; Q3]	19,4 [8,5; 38,9]	14,0 [6,5; 28,2]
Mittelwert (SD)	24,3 (18,3)	19,1 (16,2)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)		
Median [Q1; Q3]	19,4 [8,5; 38,9]	14,0 [6,5; 28,2]
Mittelwert (SD)	24,3 (18,3)	19,1 (16,2)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	20,4 [9,4; 39,6]	14,9 [7,9; 29,1]
Mittelwert (SD)	24,9 (18,3)	20,1 (16,2)
a. Die Beobachtungsdauer wurde auf Basis der beobachteten Zeit bis zur Zensierung aller nicht verstorbenen Patientinnen berechnet.		
b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 3.2 und I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung		
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

In beiden Studien unterscheiden sich die Behandlungsdauern deutlich zwischen den Behandlungsarmen (PALOMA-2: im Median 22 vs. 14 Monate, PALOMA-4: im Median 20 vs. 14 Monate). Die medianen und mittleren Beobachtungsdauern für den Endpunkt Gesamtüberleben sind insgesamt über beide Studien hinweg weitgehend vergleichbar. Einzelne Unterschiede zeigen sich bei der medianen Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens in der Studie PALOMA-2.

Für die Endpunkte zu Morbidität (Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogener Lebensqualität der Studie PALOMA-4 ist die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm, während zu den entsprechenden Endpunkten in der Studie PALOMA-2 keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitt I 3.2).

Mit der vorliegenden Nutzenbewertung legt der pU erstmals Angaben zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Nebenwirkungen in der Studie PALOMA-2 vor. Ebenso wie in der Studie PALOMA-4 ist die mediane Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm.

In der Anhörung zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden für die Studie PALOMA-2 Diskrepanzen in den Angaben zur Behandlungsdauer im damaligen Dossier des pU diskutiert [9]. Im Einzelnen ging es dabei um Angaben zur Behandlungsdauer im Vergleich zu Angaben zur Anzahl der Patientinnen unter Risiko in den vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen. Auf Basis der für jenes Verfahren vorliegenden Angaben wurde im Addendum zu der vorangegangenen Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Patientinnen für UEs deutlich länger als 28 Tage nach Behandlungsende beobachtet wurden und dass die vom pU vorgelegten Analysen zu UE den gesamten Studienzeitraum umfassen. Solche Diskrepanzen liegen in den vom pU vorgelegten Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. Der Verlauf der Anzahl der Patientinnen unter Risiko in den vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen weicht zwischen dem damaligen und dem aktuellen Dossier jedoch ab. Aus den zum aktuellen Dossier vorliegenden Angaben geht im Gegensatz zur Einschätzung zum vorangegangenen Verfahren hervor, dass eine systematische Verkürzung der Nachbeobachtung der UEs vorliegt.

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). Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen verwertbare Kaplan-Meier-Kurven daher ausschließlich zu weiteren Endpunkten (Gesamtüberleben, spezifische UEs) vor.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen, welche antineoplastischen Folgetherapien die Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Studie PALOMA-2)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
PALOMA-2		
Gesamt	322 (72,5)	190 (85,6)
Chemotherapie		
Capecitabin	36 (8,1)	17 (7,7)
Paclitaxel	28 (6,3)	17 (7,7)
Cyclophosphamid	9 (2,0)	8 (3,6)
Doxorubicin	6 (1,4)	6 (2,7)
Carboplatin	5 (1,1)	2 (0,9)
Docetaxel	4 (0,9)	4 (1,8)
endokrine Therapie		
Fulvestrant	91 (20,5)	55 (24,8)
Letrozol	57 (12,8)	26 (11,7)
Exemestan	50 (11,3)	40 (18,0)
Tamoxifen	11 (2,5)	6 (2,7)
Tamoxifencitrat	7 (1,6)	1 (0,5)
zielgerichtete Therapie		
Everolimus	33 (7,4)	31 (14,0)
Palbociclib	18 (4,1)	18 (8,1)
sonstige		
verblindete Therapie	9 (2,0)	11 (5,0)
Studienmedikament	7 (1,6)	5 (2,3)
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 13: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie ($\geq 1\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Studie PALOMA-4)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 169	Placebo + Letrozol N = 171
PALOMA-4		
Gesamt	85 (50,3)	116 (67,8)
Chemotherapie		
Capecitabin	24 (14,2)	22 (12,9)
Docetaxel	12 (7,1)	16 (9,4)
Paclitaxel	8 (4,7)	7 (4,1)
Cyclophosphamid	3 (1,8)	4 (2,3)
Vinorelbin	3 (1,8)	4 (2,3)
Epirubicinhydrochlorid	3 (1,8)	0 (0)
liposomales Paclitaxel	2 (1,2)	2 (1,2)
Cisplatin	2 (1,2)	1 (0,6)
Xeloda ^a	1 (0,6)	6 (3,5)
Epirubicin	1 (0,6)	3 (1,8)
Gemcitabin	1 (0,6)	3 (1,8)
Doxorubicin	1 (0,6)	2 (1,2)
Pirarubicin	1 (0,6)	2 (1,2)
Vinorelbintartrat	0 (0)	4 (2,3)
endokrine Therapie		
Exemestan	10 (5,9)	15 (8,8)
Fulvestrant	7 (4,1)	15 (8,8)
Letrozol	5 (3,0)	9 (5,3)
Tamoxifen	3 (1,8)	2 (1,2)
Anastrozol	2 (1,2)	0 (0)
Aromasin ^b	0 (0)	3 (1,8)
Fulvestrant-Injektion	0 (0)	3 (1,8)
zielgerichtete Therapie		
Trastuzumab	2 (1,2)	0 (0)
sonstige		
Toremifen	5 (3,0)	3 (1,8)
verblindete Therapie	2 (1,2)	4 (2,3)
pflanzliches Präparat	1 (0,6)	4 (2,3)
Bicalutamid	0 (0)	2 (1,2)
Studienmedikament	0 (0)	2 (1,2)
a. Gemäß Angabe des pU; Xeloda ist ein Handelsname des Wirkstoffs Capecitabin.		
b. Gemäß Angabe des pU; Aromasin ist ein Handelsname des Wirkstoffs Exemestan.		
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Nach dem Behandlungsabbruch konnten die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen. In der Studie PALOMA-2 hatte zum aktuellen, 3. Datenschnitt ein Großteil der Patientinnen (73 % im Interventionsarm vs. 86 % im Vergleichsarm) mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhalten. Die häufigsten Folgetherapien waren endokrine Therapien (vor allem Fulvestrant, Letrozol oder Exemestan), gefolgt von zielgerichteten Therapien (vor allem Everolimus und Palbociclib). Chemotherapie und endokrine Therapien wurden in beiden Studienarmen jeweils ungefähr zu gleichen Anteilen eingesetzt, während die Patientinnen im Vergleichsarm häufiger eine zielgerichtete Therapie als Folgetherapie erhielten.

In der Studie PALOMA-4 hatte zum relevanten Datenschnitt im Vergleich zur Studie PALOMA-2 ein geringerer Anteil der Patientinnen (50 % im Interventionsarm vs. 68 % im Vergleichsarm) mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhalten. Die häufigste Folgetherapie war eine Chemotherapie (vor allem mit Capecitabin, Docetaxel oder Paclitaxel), während endokrine oder zielgerichtete Therapien seltener zum Einsatz kamen als in der Studie PALOMA-2. Chemotherapie wurde in beiden Studienarmen ungefähr zu gleichen Anteilen eingesetzt, während eine endokrine Therapie im Vergleichsarm etwas häufiger eingesetzt wurde.

Eine Chemotherapie kam in der Studie PALOMA-2 und insbesondere in der Studie PALOMA-4 als Zweitlinientherapie häufig zum Einsatz. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird eine Chemotherapie in der Therapiesituation der vorliegenden Patientenpopulation jedoch nicht vorrangig empfohlen [41]. Nach Vortherapie mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer wie Letrozol sowie einem CDK4/6-Inhibitor wie Palbociclib kann gemäß S3-Leitlinie eine Folgetherapie mit Exemestan und Everolimus durchgeführt werden. Einen weiteren möglichen Schritt stellt je nach Vorbehandlung u. a. der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten oder der Wechsel des Aromatasehemmers von einem nicht steroidal auf einen steroidal Aromatasehemmer dar. Im Interventionsarm der Studie PALOMA-2 wurden diese Therapieoptionen deutlich häufiger als im Vergleichsarm der Studie PALOMA-4 eingesetzt.

Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor wie Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib eingesetzt wurde, sollte ein solcher Wirkstoff gemäß S3-Leitlinie in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden. Diese Therapieempfehlung wurde in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 im Vergleichsarm jeweils nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen umgesetzt.

Vergleichbarkeit der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 für die quantitative Ergebnisinterpretation

Der pU legt in Modul 4 A eine Metaanalyse mit festem Effekt basierend auf individuellen Patientendaten (IPD) der Studien 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. Zwar bestehen Unterschiede in Bezug auf Ethnie, Alter und vorangegangene Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation. Insgesamt sind die beiden

Studien jedoch hinreichend vergleichbar. Die vom pU vorgelegte Metaanalyse mit IPD wird daher zur Bewertung herangezogen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 14 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALOMA-4	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch ^b

a. stark abweichende Bewertung der Progression durch die Prüffärzte im Vergleich zu einer retrospektiv durchgeführten, verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (BICR); siehe nachfolgender Textabschnitt

b. aufgrund der sonstigen Aspekte

BICR: Blinded independent central Review; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studie PALOMA-4 weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist vor allem darin begründet, dass sich die Bewertung der Progression durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte deutlich von einer retrospektiv durchgeführten, verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (Blinded independent central Review, BICR) unterschied. Bei der unabhängigen Bewertung wurden im Vergleich zur Bewertung durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte 8 % weniger Ereignisse (14 von 169 Patientinnen) im Interventionsarm und 27 % weniger Ereignisse (46 von 171 Patientinnen) im Vergleichsarm bestätigt. Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt.

Für die Studie PALOMA-2 legt der pU für den 3. Datenschnitt keine Angaben zur Bewertung der Progression durch Prüffärztinnen und Prüffärzte und BICR vor. Für den 1. Datenschnitt zeigen sich jedoch wesentlich weniger starke Unterschiede im Vergleich zur Studie PALOMA-4 (9 % vs. 18 % weniger Ereignisse im Interventions- vs. Vergleichsarm). Dies bestätigt sich bei Betrachtung der Angaben zum ungeplanten 2. Datenschnitt. Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A sind die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründet er damit, dass die Anwendung von Palbociclib in der vorgesehenen Zielgruppe gemäß Fachinformation, Leitlinien und Empfehlung medizinischer Fachgesellschaften erfolgt sei. Die Altersverteilung in der Studie decke sich mit der Altersverteilung der Erkrankung in der deutschen Bevölkerung, in der das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren liege. Der Großteil (77,5 %) der Patientinnen in der Studie sei weiß. Eine weitestgehende Übereinstimmung hinsichtlich demografischer Faktoren zwischen der eingeschlossenen Studienpopulation und der deutschen Zielpopulation sei demnach gegeben. Der pU diskutiert zudem Unterschiede in der Lokalisierung von Metastasen sowie der Knochenbeteiligung bei den Patientinnen in der Studie PALOMA-2 im Vergleich zu im Tumorregister München (TRM) registrierten Patientinnen [42]. Trotz einzelner Unterschiede geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Die Studie PALOMA-4 wurde gemäß pU ausschließlich in Asien und dabei hauptsächlich in China durchgeführt. Aus diesem Grund ergeben sich gemäß pU bezüglich der Patientencharakteristika Unterschiede im Vergleich zur Studie PALOMA-2, vor allem im Erkrankungsalter der Patientinnen. Dies ist gemäß pU dem Umstand geschuldet, dass in der Studie PALOMA-4 größtenteils Patientinnen aus China eingeschlossen wurden, bei welchen ein Mammakarzinom tendenziell früher aufträte als in westlichen Ländern. Der Anteil an prognostisch ungünstigen viszeralen Metastasen ist gemäß pU in der Studie PALOMA-4 geringfügig höher als in der Studie PALOMA-2, der Anteil an prognostisch günstigeren Knochenmetastasen hingegen etwas niedriger als in der Studie PALOMA-2. Somit habe in der Studie PALOMA-4 – wie auch in der Studie PALOMA-2 – keine bevorzugte Auswahl an Patientinnen mit prognostisch günstigerer Metastasierung stattgefunden. Die Behandlung von Patienten in China richte sich nach der Leitlinie der Chinese Society for Clinical Oncology (CSCO) [43], die – wie die deutsche S3-Leitlinie [41] – eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung empfehle und somit ähnlich der Empfehlungen der deutschen Leitlinien sei. Die in der Studie PALOMA-4 erfolgte Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinie entspreche den in den Leitlinien genannten empfohlenen Therapieoptionen und spiegele sich entsprechend im deutschen Behandlungsstandard wider. Die Resultate der Studie seien somit in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Resultate der Studien sind aus Sicht des pU über alle Subgruppen hinweg konsistent und es können keine effektmodifizierenden Einflüsse identifiziert werden, die auf signifikante Ungleichverteilungen innerhalb der Studien schließen lassen könnten. Die Bedingungen, unter denen die Studienteilnehmerinnen die Behandlung laut Protokoll abbrechen konnten, entsprechen aus Sicht des pU denen in der klinischen Versorgung.

Aus Sicht des pU liefert die Studie PALOMA-2 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet für den deutschen Versorgungskontext; die Ergebnisse der Studie PALOMA-4 sind gemäß pU in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels FACT-B
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), operationalisiert als Common-Technology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie, operationalisiert als bevorzugter Begriff (PT) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), CTCAE-Grad ≥ 3
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 15 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Neutropenie (PT, schwere UEs ^a) ^c	Weitere spezifische UEs ^d
PALOMA-2	ja	nein ^e	nein ^f	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja
PALOMA-4	ja	nein ^e	ja ^f	ja ^f	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Operationalisiert als Abbruch von Palbociclib oder Placebo wegen UEs; Ergebnisse zum Abbruch aller Komponenten wegen UEs werden ergänzend dargestellt.

c. 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 und werden in der vorliegenden Datensituation berücksichtigt; zur Erläuterung siehe folgenden Fließtext.

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs^a), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs^a) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs^a).

e. Endpunkt nicht erhoben

f. keine verwertbaren Daten vorhanden; der pU legt zum aktuellen 3. Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 im Dossier keine Auswertungen vor (siehe auch Abschnitt I 3.2 der vorliegenden Dossierbewertung). Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie PALOMA-2 sind die Daten der Studie PALOMA-4 allein betrachtet nicht aussagekräftig.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben liegt für die Studie PALOMA-2 eine inhaltliche Unvollständigkeit bezüglich der vorgelegten Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. In der Studie PALOMA-2 wurden diese Endpunkte im Gegensatz zu den vorliegenden Auswertungen zur Studie PALOMA-4 teilweise auch über das Ende der Studienbehandlung hinaus erhoben. Aufgrund der 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. Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie PALOMA-4 findet sich I Anhang D.

Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-B) für die Studie PALOMA-4 Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EQ-5D VAS: jeweils Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % Skalenspannweite (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)
- FACT-B: jeweils Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 15 % Skalenspannweite (Skalenspannweite des FACT-B: 0 bis 148 Punkte)

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [44,45] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Dementsprechend werden für die Endpunkte EQ 5D VAS und FACT-B die Ergebnisse zur Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ergänzend dargestellt. Dies erfolgt wie oben beschrieben nur für die Studie PALOMA-4.

Abbruch wegen UEs

Der pU zeigt in Modul 4 A des Dossiers für die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 Auswertungen zu UEs, die zum Abbruch von Palbociclib oder Placebo führten, sowie Auswertungen zu UEs, die zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten führten. Auswertungen zum Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente wären zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch einer Therapiekomponente führt, relevant ist. Auswertungen zu dieser Operationalisierung legt der pU in Modul 4 A des Dossiers jedoch nicht vor. Daher wird in der vorliegenden Situation näherungsweise die Operationalisierung Abbruch von Palbociclib oder Placebo wegen UEs herangezogen. Die Operationalisierung Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs wird ergänzend dargestellt.

Neutropenie

Das Ereignis Neutropenie (PT, schweres UE) ist gemäß Studienunterlagen der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 definiert als absolute Neutrophilenzahl $< 1000/\text{mm}^3$. Diese Definition entspricht der des Ereignisses Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) gemäß CTCAE-Kriterien. Da für beide PTs ein großer Anteil an Patientinnen mit Ereignis erfasst wurde, werden in der vorliegenden Datensituation beide PTs für die Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 16 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studienbene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUEs	Schwere UE ^a	Abbruch wegen UE ^b	Neutropenie (PT, schwere UE ^a) ^c	Weitere spezifische UE ^s ^d
PALOMA-2	N	N	– ^e	– ^f	– ^f	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g
PALOMA-4	H ⁱ	H ⁱ	– ^e	– ^f	– ^f	H ^{g, i}	H ^{g, i}	H ⁱ	H ^{g, i}	H ^{g, i}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3 .
b. Operationalisiert als Abbruch von Palbociclib oder Placebo wegen UEs; Ergebnisse zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs werden ergänzend dargestellt.
c. 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 und werden in der vorliegenden Datensituation berücksichtigt; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE^a), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE^a) und Untersuchungen (SOC, schwere UE^a).
e. Endpunkt nicht erhoben
f. keine verwertbaren Daten vorhanden; der pU legt zum aktuellen 3. Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 im Dossier keine Auswertungen vor (siehe auch Abschnitt I 3.2 der vorliegenden Dossierbewertung). Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie PALOMA-2 sind die Daten der Studie PALOMA-4 allein betrachtet nicht aussagekräftig. Deshalb wird für die entsprechenden Ergebnisse der Studie PALOMA-4 auf eine umfängliche Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.
g. hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung
h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).
i. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

In der Studie PALOMA-2 weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensurierungen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

In der Studie PALOMA-4 weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist zum einen im hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene

begründet (siehe Abschnitt I 3.2). Zum anderen liegt für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ein hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist unabhängig vom jeweiligen Verzerrungspotenzial in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Gesundheitszustand) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitte I 3.2 und I 4.1). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt dementsprechend für diese Endpunkte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, beruht die Bewertung 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 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, maximal Belege und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Palbociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C und die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie PALOMA-4 zu den Endpunkten Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität in I Anhang D dargestellt.

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. Beispielsweise beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis, die nach Angabe des pU in Modul 4 A per Kaplan-Meier-Methode geschätzt ist, für den Endpunkt schwere UEs für die Studie PALOMA-4 im Interventionsarm 0,7 Monate. Aus der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve in Modul 4 A des Dossiers ergäbe sich dagegen eine mediane Zeit von etwa 24 Monaten (s. Modul 4 A S. 1241 [46]). Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zu weiteren Endpunkten (Gesamtüberleben, spezifische UEs) erscheinen im Abgleich mit den vom pU vorgelegten Ergebnissen hingegen plausibel und werden in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 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					
PALOMA-2 ^b	444	53,9 [49,8; 60,8] 273 (61,5)	222	51,2 [43,7; 58,9] 132 (59,5)	0,96 [0,78; 1,18]; 0,676
PALOMA-4 ^b	169	51,7 [43,0; n. b.] 79 (46,7)	171	51,5 [41,0; n. b.] 86 (50,3)	0,95 [0,70; 1,29]; 0,730
Gesamt ^c					0,95 [0,80; 1,13]; 0,589
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
PALOMA-2 ^b			keine verwertbaren Daten ^d		
PALOMA-4 ^b			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B					
PALOMA-2 ^b			keine verwertbaren Daten ^d		
PALOMA-4 ^b			keine verwertbaren Daten ^e		

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
PALOMA-2 ^{b, f}	444	0,4 [0,3; 0,5] 440 (99,1)	222	0,4 [0,3; 0,5] 213 (95,9)	–
PALOMA-4 ^{b, f}	168	0,5 [n. b.] 168 (100)	171	1,0 [0,7; 1,4] 155 (90,6)	–
SUEs					
PALOMA-2 ^{b, f}	444	94,2 [65,5; n. b.] 121 (27,3)	222	85,7 [72,7; n. b.] 38 (17,1)	1,30 [0,90; 1,87]; 0,166
PALOMA-4 ^{b, f}	168	n. e. 26 (15,5)	171	n. e. 16 (9,4)	1,50 [0,80; 2,81]; 0,200
Gesamt ^{c, f}					1,35 [0,98; 1,85]; 0,066
schwere UEs ^g					
PALOMA-2 ^{b, f}	444	1,0 [1,0; 1,4] 369 (83,1)	222	67,4 [31,4; n. b.] 69 (31,1)	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,001
PALOMA-4 ^{b, f}	168	0,7 [0,5; 0,7] 153 (91,1)	171	n. e. [52,5; n. b.] 38 (22,2)	11,29 [7,73; 16,47]; < 0,001
Gesamt ^{c, f}					6,50 [5,22; 8,09]; < 0,001 ^h
Abbruch wegen UEs					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo wegen UEs					
PALOMA-2 ^{b, f}	444	n. e. 63 (14,2)	222	n. e. [85,7; n. b.] 13 (5,9)	1,79 [0,98; 3,27]; 0,054
PALOMA-4 ^{b, f}	168	n. e. 11 (6,5)	171	n. e. 4 (2,3)	2,28 [0,72; 7,21]; 0,149
Gesamt ^{c, f}					1,89 [1,11; 3,23]; 0,018
<i>Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs (ergänzend dargestellt)</i>					
PALOMA-2 ^{b, f}	444	n. e. 39 (8,8)	222	n. e. [85,7; n. b.] 12 (5,4)	1,19 [0,62; 2,28]; 0,606
PALOMA-4 ^{b, f}	168	n. e. 10 (6,0)	171	n. e. 3 (1,8)	2,79 [0,76; 10,21]; 0,105
Gesamt ^{c, f}					1,45 [0,81; 2,62]; 0,211

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 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 (%)	
spezifische UEs					
Alopezie (PT, UE)					
PALOMA-2 ^b	444	n. e. 150 (33,8)	222	n. e. 36 (16,2)	2,00 [1,39; 2,88]; < 0,001
PALOMA-4 ^b	168	n. e. 20 (11,9)	171	n. e. 11 (6,4)	1,84 [0,88; 3,85]; 0,098
Gesamt ^c					1,97 [1,42; 2,73]; < 0,001
Stomatitis (PT, UE)					
PALOMA-2 ^b	444	n. e. 76 (17,1)	222	n. e. 15 (6,8)	2,39 [1,37; 4,16]; 0,002
PALOMA-4 ^b	168	n. e. 5 (3,0)	171	n. e. 3 (1,8)	1,56 [0,37; 6,56]; 0,538
Gesamt ^c					2,28 [1,37; 3,81]; 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE ^g)					
PALOMA-2 ^b	444	n. e. 50 (11,3)	222	n. e. 6 (2,7)	3,30 [1,41; 7,71]; 0,004
PALOMA-4 ^b	168	n. e. 9 (5,4)	171	n. e. 2 (1,2)	4,45 [0,96; 20,59]; 0,037 ⁱ
Gesamt ^c					3,56 [1,69; 7,51]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE ^g)					
PALOMA-2 ^b	444	6,4 [2,8; 10,2] 280 (63,1)	222	n. e. 7 (3,2)	28,49 [13,46; 60,34]; < 0,001
PALOMA-4 ^b	168	41,6 [23,3; n. b.] 71 (42,3)	171	n. e. 3 (1,8)	29,43 [9,27; 93,47]; < 0,001
Gesamt ^c					28,77 [15,33; 53,99]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenie (PT, schweres UE ^g) ^j					
PALOMA-2 ^b	444	9,2 [4,6; 14,3] 261 (58,8)	222	n. e. 2 (0,9)	90,24 [22,46; 362,59]; < 0,001
PALOMA-4 ^b	168	n. e. [30,8; n. b.] 63 (37,5)	171	n. e. 0 (0)	n. b. ^k
Gesamt ^c					128,31 [31,94; 515,45]; < 0,001

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 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 (%)	
Untersuchungen (SOC, schweres UE ^g)					
PALOMA-2 ^b	444	n. e. [88,2; n. b.] 129 (29,1)	222	n. e. 7 (3,2)	9,33 [4,36; 19,97]; < 0,001
PALOMA-4 ^b	168	1,0 [0,7; 17,0] 108 (64,3)	171	n. e. 13 (7,6)	12,77 [7,17; 22,75]; < 0,001
Gesamt ^c					11,50 [7,24; 18,25]; < 0,001
darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE ^g) ^j					
PALOMA-2 ^b	444	n. e. 79 (17,8)	222	n. e. 1 (0,5)	38,47 [5,35; 276,58]; < 0,001
PALOMA-4 ^b	168	16,9 [0,8; n. e.] 89 (53,0)	171	n. e. 2 (1,2)	61,55 [15,15; 249,98]; < 0,001
Gesamt ^c					53,79 [17,13; 168,90]; < 0,001
<p>a. Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test</p> <p>b. Datenschnitt: Studie PALOMA-2: 15.11.2021, Studie PALOMA-4: 31.08.2020</p> <p>c. Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten</p> <p>d. Der pU legt zum aktuellen 3. Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 im Dossier keine Auswertungen vor (siehe auch Abschnitt I 3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>e. Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie PALOMA-2 sind die Daten der Studie PALOMA-4 allein betrachtet nicht aussagekräftig.</p> <p>f. ohne Progressionsereignisse (PT Brustkrebs, PT Brustkrebs mit Metastasen, PT Neubildung der Brustdrüse)</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h. In der vorliegenden Datensituation (2 Studien; deutliche Ergebnisse in beiden Studien) wird trotz statistisch signifikanter Heterogenität ($p < 0,001$) der gemeinsame Effektschätzer dargestellt.</p> <p>i. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>j. 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 und werden in der vorliegenden Datensituation berücksichtigt; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>k. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Wie in Abschnitt I 4.2 beschrieben, liegt aufgrund der Größe des Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf, bevor Zensierungen in kritischem Maße einsetzen, für einige Endpunkte aus der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für diese Endpunkte sowie den Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt maximal Belege und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

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 für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-B)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels 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 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-B) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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.

Schwere UEs

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.

Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) 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.

Spezifische UEs

UEs: Alopezie und Stomatitis

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.

Schwere UEs: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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.

Schwere UEs: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt)

Für die spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt) zeigt sich jeweils ein 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, \geq 65 Jahre)
- viszerale Metastasen (ja, nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [44].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt zu den Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie PALOMA-2 geht aus den Angaben in den Studienunterlagen hervor, dass es sich bei den UEs, die zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente führten, zum 1. Datenschnitt bei 60 % (26 von 43) der Ereignisse im Interventionsarm und 69 % (9 von 13) der Ereignisse im Vergleichsarm um schwere UEs handelt. Bei den Ereignissen, die zum Abbruch von Palbociclib oder Placebo führten, handelt es sich gemäß Angaben in den Studienunterlagen zum 1. Datenschnitt bei 56 % (23 von 41) der Ereignisse im Interventionsarm und 67 % (8 von 12) der Ereignisse im Vergleichsarm um schwere UEs. Für Ereignisse, die zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten führten, liegen im Dossier keine Angaben zum Schweregrad vor. Ebenso liegen im Dossier zum aktuellen, 3. Datenschnitt keine Angaben zum Schweregrad der Ereignisse vor, die zum Endpunkt Abbruch wegen UEs führten. Es ist jedoch nicht plausibel, dass sich die Verteilung zum 3. Datenschnitt bzw. mit abweichender Operationalisierung maßgeblich ändert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass in der Studie PALOMA-2 zum 3. Datenschnitt die Abbrüche wegen UEs unabhängig von der Operationalisierung ebenfalls überwiegend aufgrund von schweren UEs erfolgten.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie PALOMA-4 geht aus den Angaben in den Studienunterlagen hervor, dass es sich bei den UEs, die zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente führten, bei 77 % (10 von 13) der Ereignisse im Interventionsarm und 80 % (4 von 5) der Ereignisse im Vergleichsarm um schwere UEs handelt. Für Ereignisse, die zum Abbruch von Palbociclib oder Placebo oder zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten führten, liegen im Dossier keine Angaben zum Schweregrad vor. Aus den verfügbaren Angaben ist jedoch

ersichtlich, dass sich in der Studie PALOMA-4 die Anteile der Patientinnen mit Ereignis zwischen den verschiedenen Operationalisierungen des Endpunkts Abbruch wegen UEs nicht maßgeblich unterscheiden (siehe Tabelle 17). Daher wird angenommen, dass in der Studie PALOMA-4 die Abbrüche wegen UEs unabhängig von der Operationalisierung überwiegend aufgrund von schweren UEs erfolgten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs (operationalisiert über den Abbruch von Palbociclib oder Placebo wegen UEs bzw. über den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs) auf Basis der verfügbaren Angaben zu den beiden Studien daher insgesamt der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	51,7–53,9 vs. 51,2–51,5 HR: 0,95 [0,80; 1,13] p = 0,589	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	94,2–n. e. vs. 85,7–n. e. HR: 1,35 [0,98; 1,85] p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,7–1,0 vs. 67,4–n. e. HR: 6,50 [5,22; 8,09] HR: 0,15 [0,12; 0,19] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)	n. e. vs. n. e. HR: 1,89 [1,11; 3,23] HR: 0,53 [0,31; 0,90] ^c p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Alopezie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,97 [1,42; 2,73] HR: 0,51 [0,37; 0,70] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,28 [1,37; 3,81] HR: 0,44 [0,26; 0,73] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,56 [1,69; 7,51] HR: 0,28 [0,13; 0,59] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) darin enthalten: Neutropenie (schwere UEs)	6,4–41,6 vs. n. e. HR: 28,77 [15,33; 53,99] HR: 0,03 [0,02; 0,07] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^d 9,2–n. e. vs. n. e. HR: 128,31 [31,94; 515,45] HR: 0,01 [< 0,01; 0,03] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (schwere UEs) darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)	1,0–n. e. vs. n. e. HR: 11,50 [7,24; 18,25] HR: 0,09 [0,05; 0,14] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^d 16,9–n. e. vs. n. e. HR: 53,79 [17,13; 168,90] HR: 0,02 [0,01; 0,06] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der KI_o</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Aufgrund der Größe des Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt I 4.3)</p> <p>FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
–	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) sowie Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt) (schwere UEs): jeweils Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alopezie und Stomatitis (UEs): jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die vom pU vorgelegten Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie PALOMA-2 sind nicht verwertbar. Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie PALOMA-2 sind die Daten der Studie PALOMA-4 zu den jeweiligen Endpunkten allein betrachtet nicht aussagekräftig. Daher liegen zu diesen Endpunkten insgesamt keine verwertbaren Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

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.

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.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 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 	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. 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>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.</p> <p>d. In die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 wurden fast ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Palbociclib unter anderem Folgendes ausgeführt:

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

Diesen Anforderungen kommt der pU im vorliegenden Dossier nur unvollständig nach.

Der pU legt in seinem Dossier nicht die finalen Studienergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie PALOMA-2 für die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität (Gesundheitszustand) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, sondern zieht stattdessen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts heran. Wie in Abschnitt I 3.2 ausgeführt, ergibt sich daraus eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers, die jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

I 6 Literatur

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

1. Pfizer. Phase 1/2, open-label, randomized study of the safety, efficacy, and pharmacokinetics of letrozole plus PD 0332991 (oral CDK 4/6 inhibitor) and letrozole single agent for the first-line treatment of ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer in postmenopausal women; study A5481003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
2. Pfizer. Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-Line Treatment Of ER Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women -Efficacy (Overall Survival) Update; Clinical Study Report A5481003 (PALOMA-1) [unveröffentlicht]. 2018.
3. Pfizer. Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer [online]. 2019 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721409>.
4. Pfizer. Phase 1/2, Open-Label, Randomized Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) and Letrozole Single Agent for the First-Line Treatment or ER Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Woman [online]. [Zugriff: 15.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27.
5. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 25-35. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71159-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71159-3).
6. Finn RS, Crown JP, Ettl J et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 67. <https://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0721-5>.
7. Finn RS, Boer K, Bondarenko I et al. 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* 2020; 183(2): 419-428. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05755-7>.
8. Bell T, Crown JP, Lang I et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with ER+/HER2- advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin* 2016: 1-22. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2016.1157060>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Mammakarzinom) [online]. 2017 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/>.
10. Pfizer. 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; Full Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2) [unveröffentlicht]. 2016.
11. Pfizer. 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 - Efficacy Update; Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): [unveröffentlicht]. 2017.
12. Pfizer Pharma. PALOMA-2: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
13. Pfizer Pharma. Meta-Analyse PALOMA-2 und PALOMA-4: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
14. Pfizer. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2) [online]. 2022 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740427>.
15. Pfizer. 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 Systematic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease [online]. [Zugriff: 15.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27.
16. Zheng J, Yu Y, Durairaj C et al. Impact of Dose Reduction on Efficacy: Implications of Exposure-Response Analysis of Palbociclib. Target Oncol 2021; 16(1): 69-76. <https://dx.doi.org/10.1007/s11523-020-00771-5>.
17. Turner NC, Finn RS, Martin M et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. Ann Oncol 2018; 29(3): 669-680. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx797>.
18. 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(2): e173-e180. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2019.08.009>.

19. Rugo HS, Finn RS, Diéras 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(3): 719-729. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>.
20. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA 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): 888-894. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy012>.
21. Mukai H, Shimizu C, Masuda N et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019; 24(3): 274-287. <https://dx.doi.org/10.1007/s10147-018-1353-9>.
22. Masuda N, Mukai H, Inoue K et al. Neutropenia management with palbociclib in Japanese patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2019; 26(5): 637-650. <https://dx.doi.org/10.1007/s12282-019-00970-7>.
23. Masuda N, Mukai H, Inoue K et al. Analysis of subsequent therapy in Japanese patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer who received palbociclib plus endocrine therapy in PALOMA-2 and -3. *Breast Cancer* 2021; 28(2): 335-345. <https://dx.doi.org/10.1007/s12282-020-01162-4>.
24. 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. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-19. <https://dx.doi.org/10.1200/jgo.18.00173>.
25. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast* 2021; 59: 321-326. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.017>.
26. 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(3): 368-375. <https://dx.doi.org/10.1111/tbj.13516>.
27. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-1936. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
28. Finn RS, Liu Y, Zhu Z et al. Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(1): 110-121. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-0751>.

29. Finn RS, Cristofanilli M, Ettl J et al. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184(1): 23-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05782-4>.
30. Diéras V, Harbeck N, Joy AA 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): 1514-1525. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0019>.
31. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018; 29(3): 271-280. <https://dx.doi.org/10.1097/cad.0000000000000589>.
32. Pfizer. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer; Clinical Study Report A5481027 (PALOMA-4) [unveröffentlicht]. 2021.
33. Pfizer Pharma. PALOMA-4: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
34. Pfizer. A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4] [online]. 2022 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297438>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 19.04.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A16-74 [online]. 2017 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
38. Pfizer Europe. Fachinformation IBRANCE (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli. 2021.
39. Ratiopharm. Letrozol-ratiopharm 2,5 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 27.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
41. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 [online]. 2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf.
42. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 795-805. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1372-y>.
43. Xu F, Jiang Z. CSCO BC guideline: updates for hormone receptor-positive breast cancer in 2020. *Translational Breast Cancer Research* 2020; 1.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
46. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/845/#dossier>].

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(breast cancer OR breast neoplasms OR breast) AND (palbociclib OR PD-0332991)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
palbociclib* OR PD-0332991 OR PD0332991 OR (PD 0332991)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
palbociclib OR PD-0332991 OR PD0332991 OR PD 0332991

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

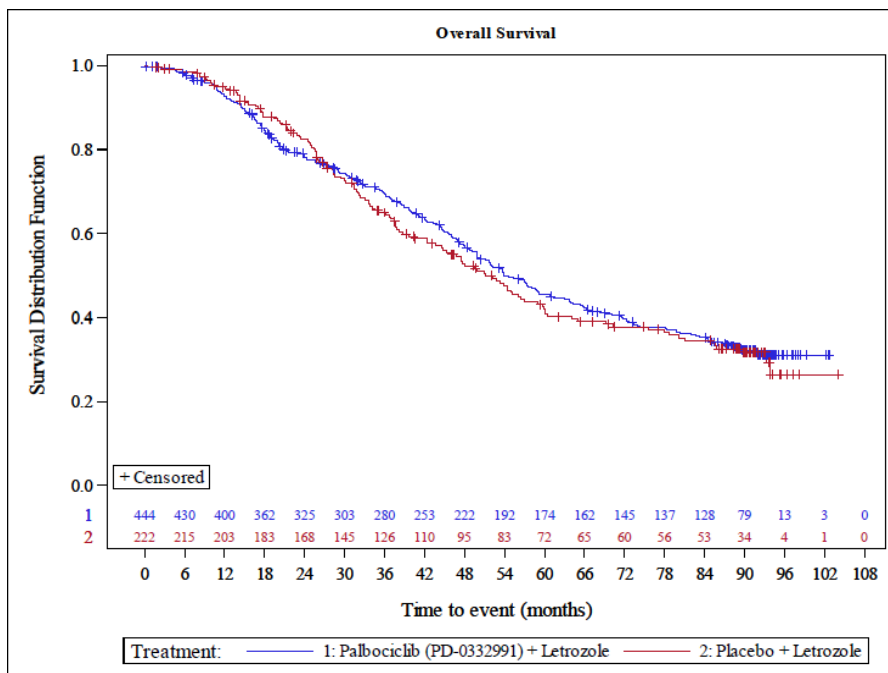


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

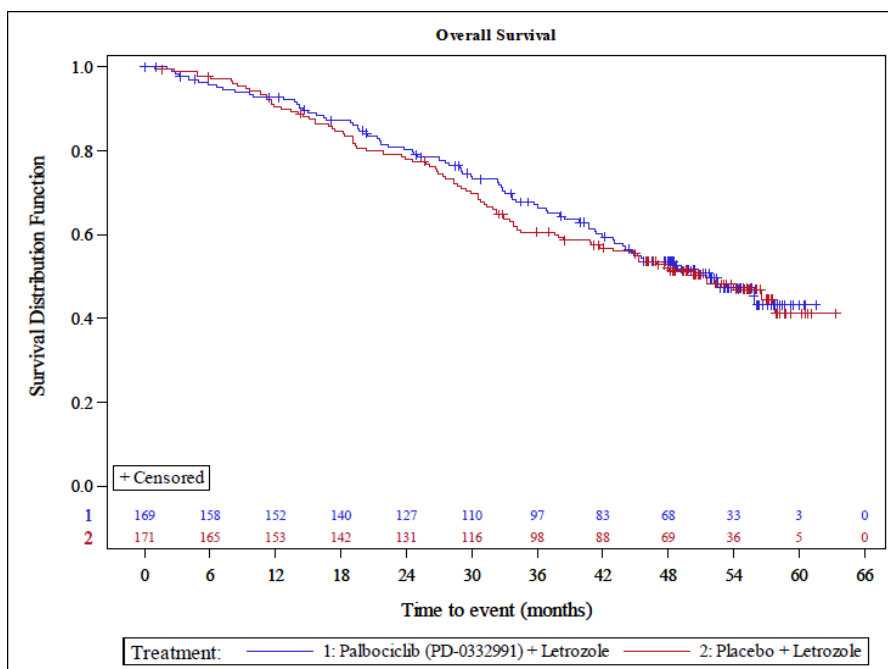


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

I Anhang B.2 Nebenwirkungen

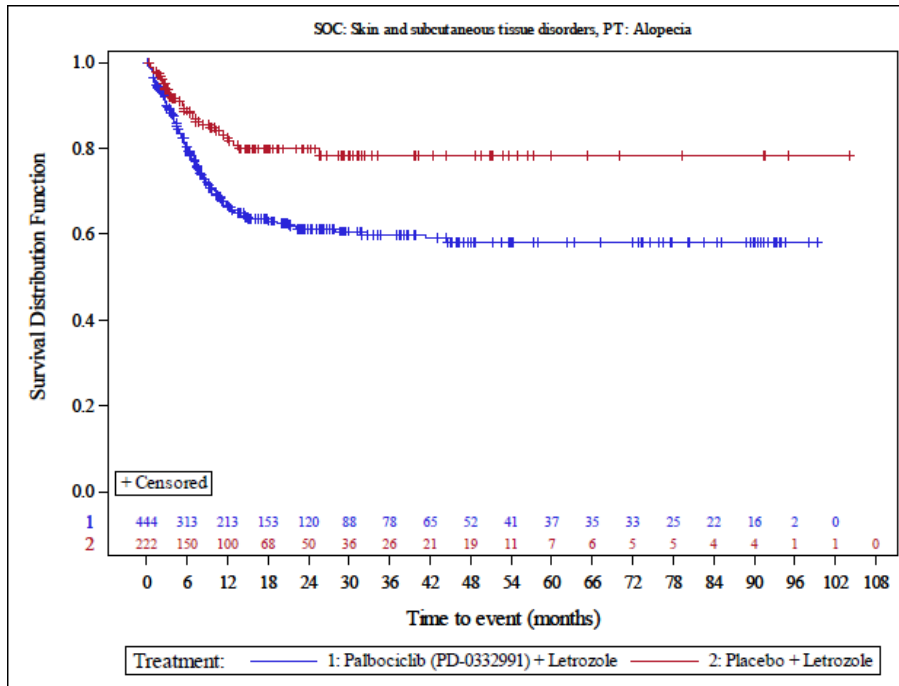


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopecie (PT, UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

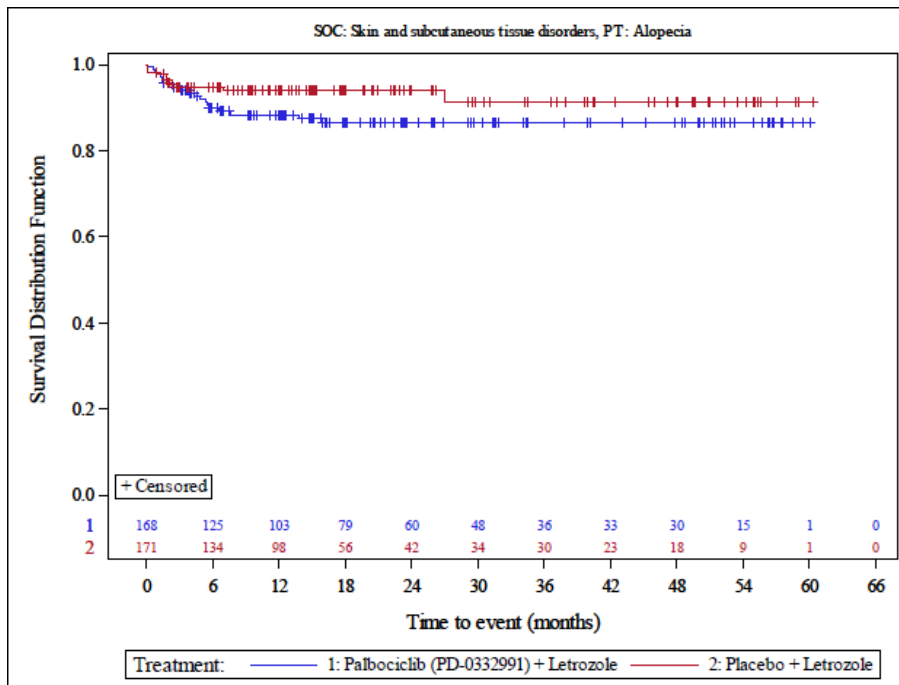


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopecie (PT, UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

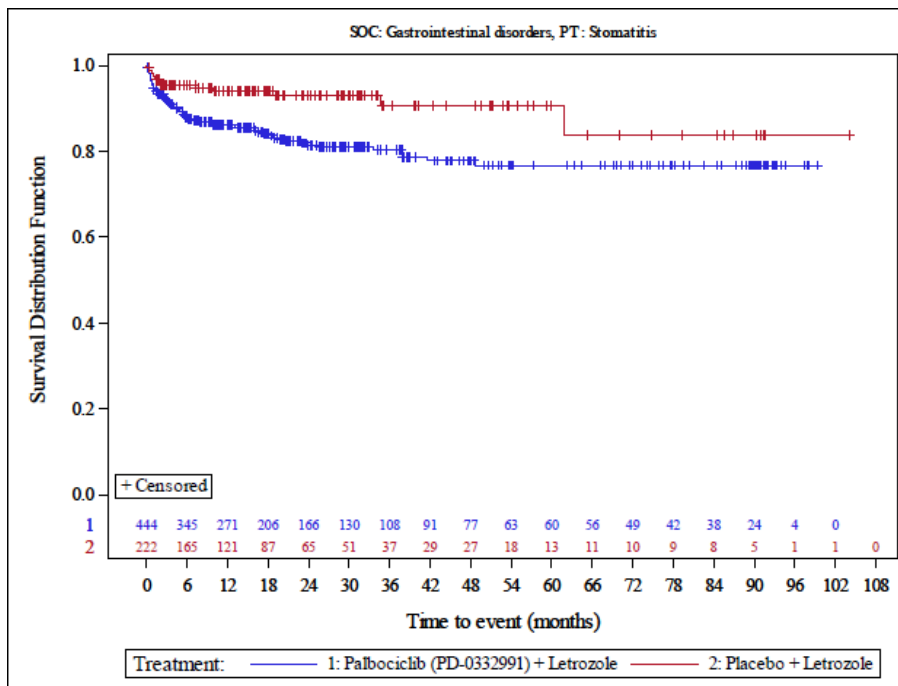


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

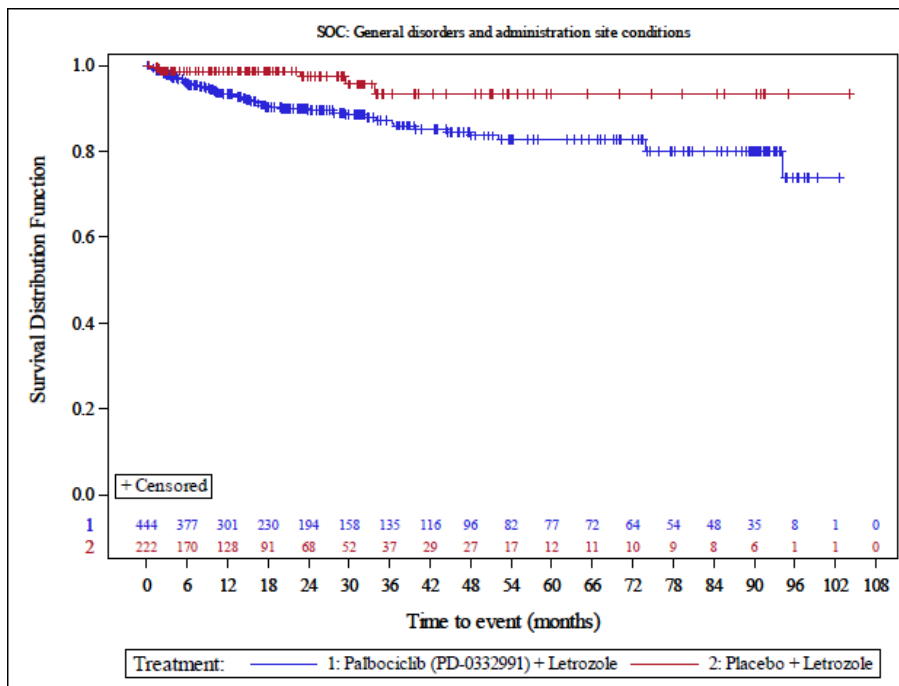


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

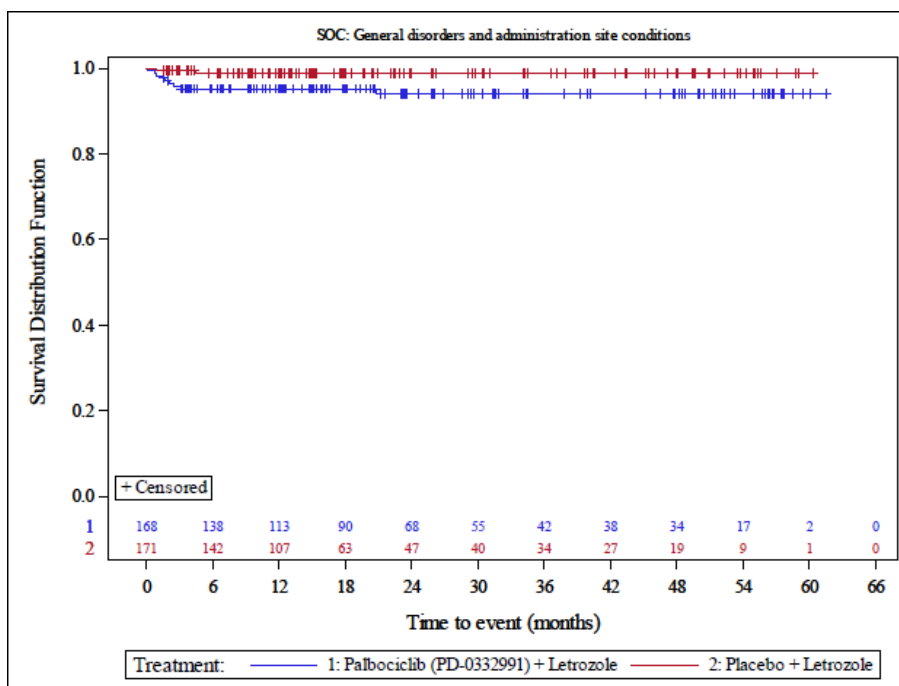


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

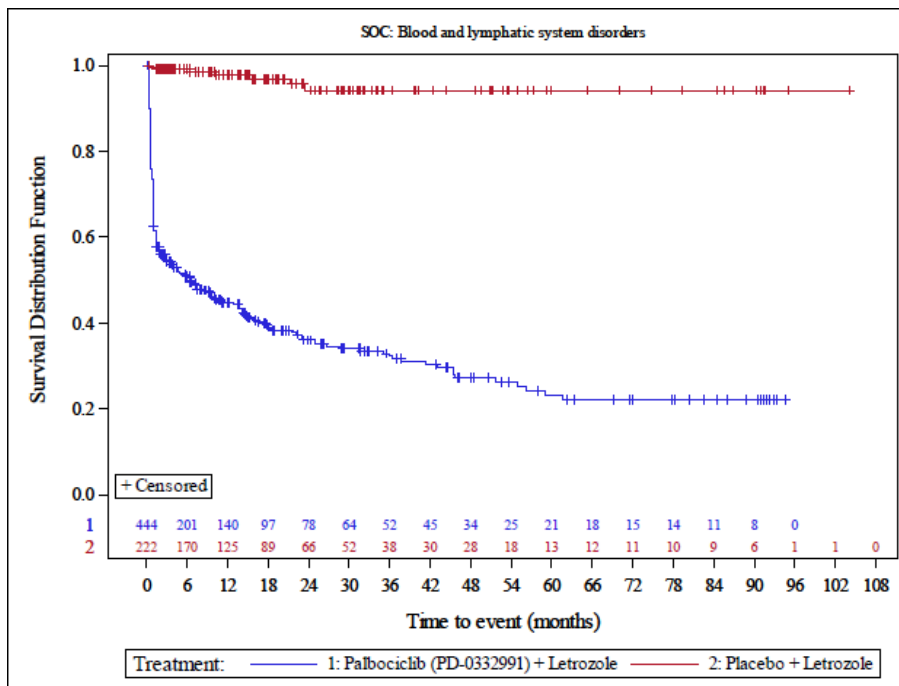


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

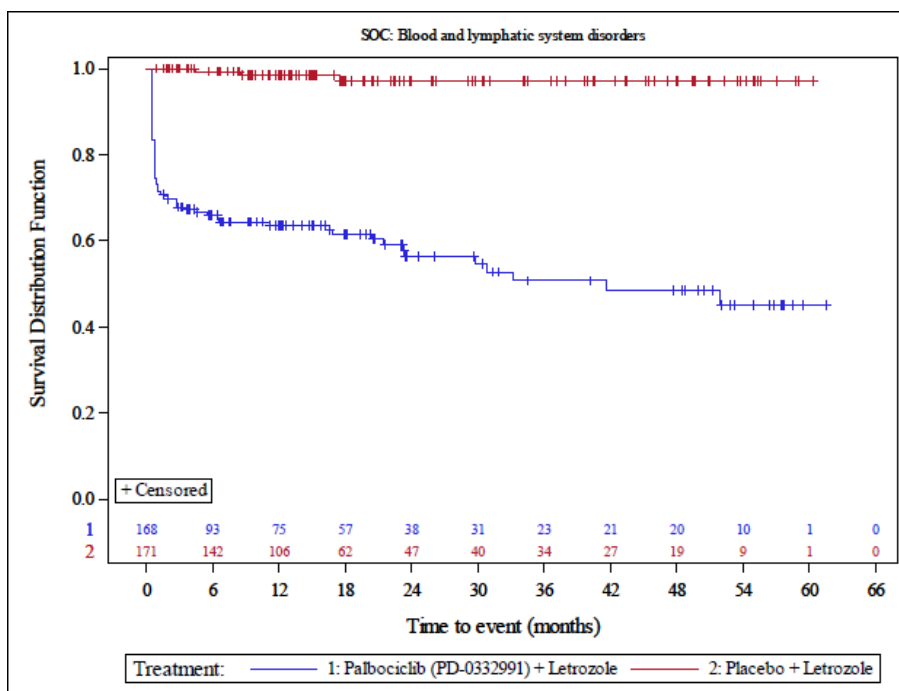


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

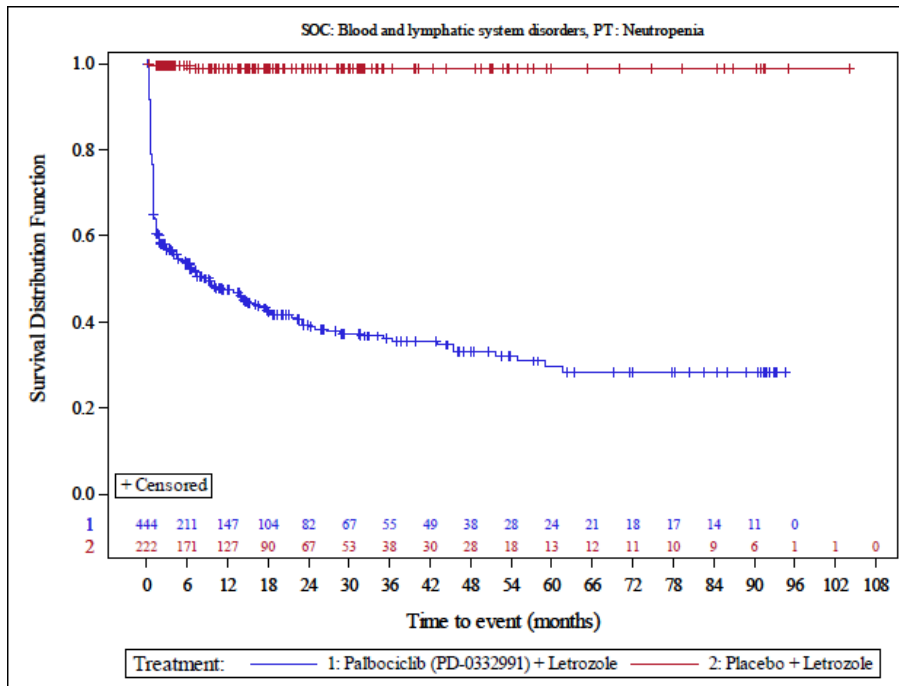


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

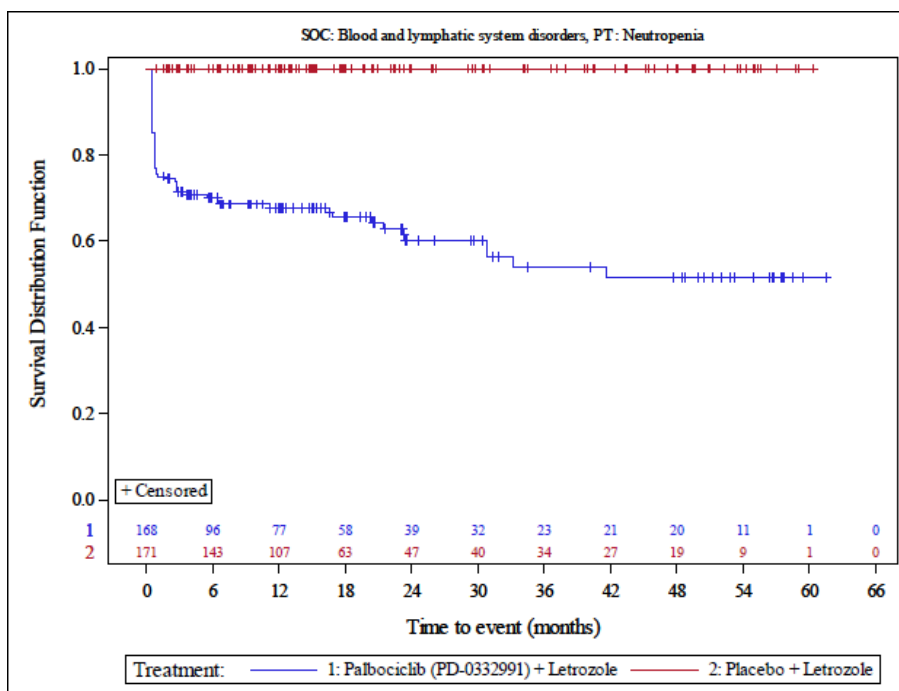


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

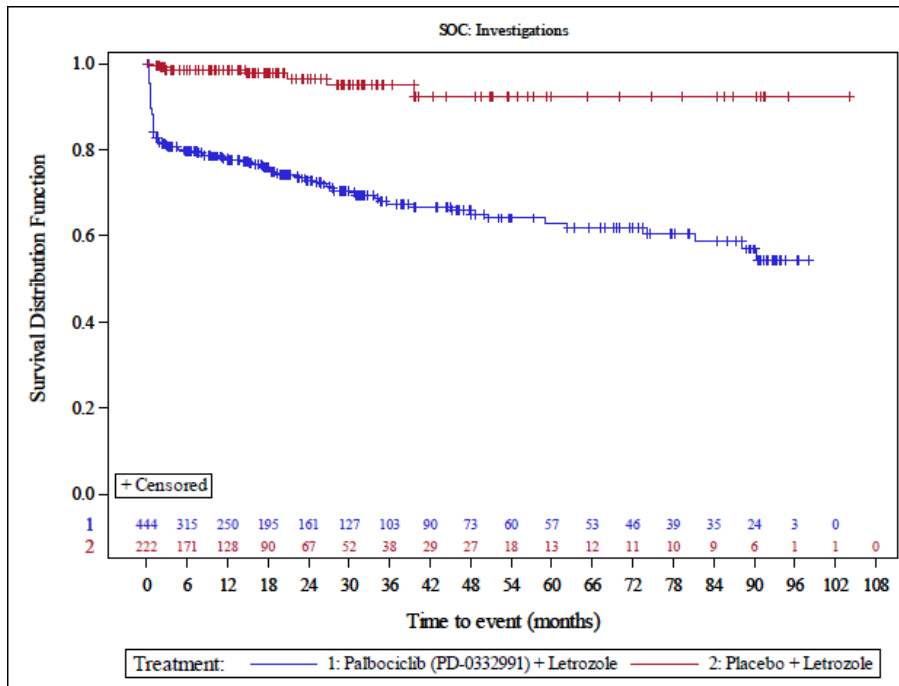


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

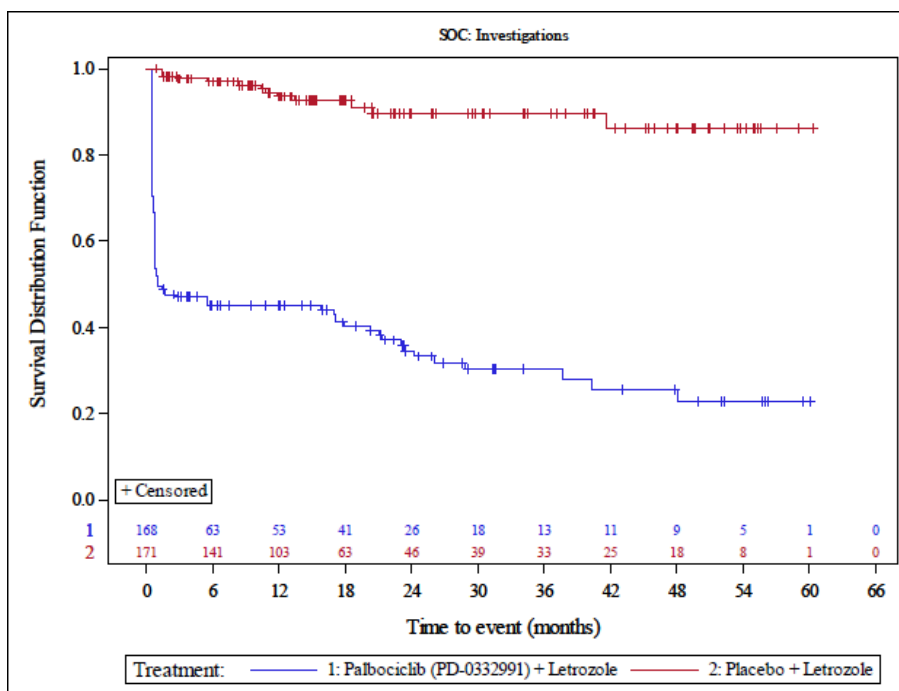


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

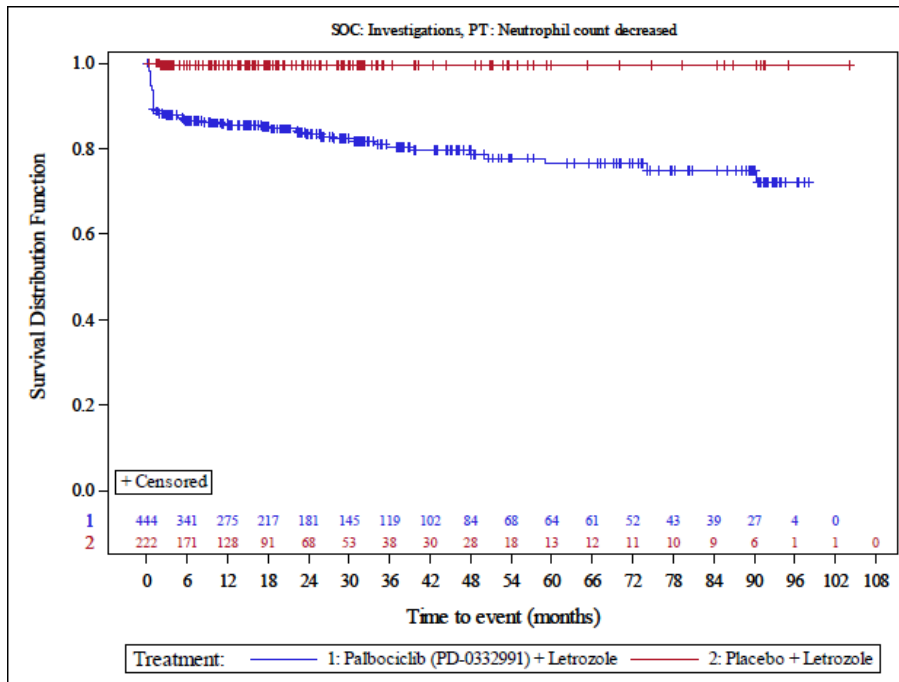


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-2 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 15.11.2021)

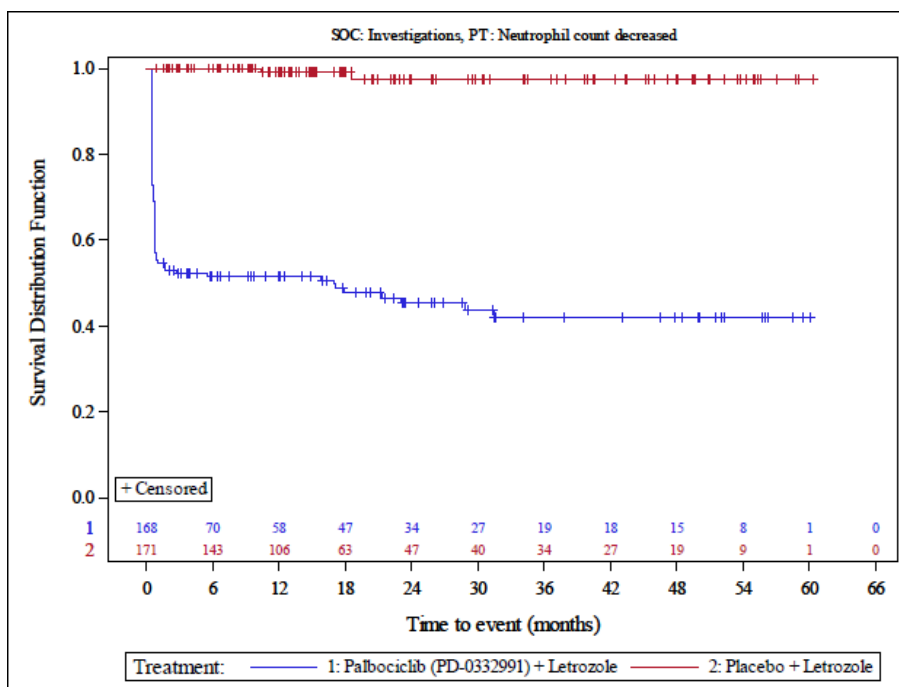


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE) der Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
SOC^b		
PT^b		
PALOMA-2		
Gesamtrate UEs^c	440 (99,1)	214 (96,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320 (72,1)	132 (59,5)
Ödem peripher	64 (14,4)	19 (8,6)
Schmerz	45 (10,1)	20 (9,0)
Periphere Schwellung	12 (2,7)	3 (1,4)
Fieber	66 (14,9)	20 (9,0)
Grippeähnliche Erkrankung	34 (7,7)	11 (5,0)
Brustkorbschmerz	31 (7,0)	8 (3,6)
Unwohlsein	13 (2,9)	5 (2,3)
Schüttelfrost	24 (5,4)	7 (3,2)
Schleimhautentzündung	49 (11,0)	9 (4,1)
Ermüdung	181 (40,8)	65 (29,3)
Asthenie	84 (18,9)	27 (12,2)
Augenerkrankungen	124 (27,9)	37 (16,7)
Katarakt	27 (6,1)	6 (2,7)
Trockenes Auge	26 (5,9)	10 (4,5)
Tränensekretion verstärkt	33 (7,4)	2 (0,9)
Sehen verschwommen	23 (5,2)	7 (3,2)
Sehverschlechterung	14 (3,2)	2 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	242 (54,5)	98 (44,1)
Husten	127 (28,6)	48 (21,6)
Dyspnoe	79 (17,8)	35 (15,8)
Belastungsdyspnoe	16 (3,6)	8 (3,6)
Epistaxis	43 (9,7)	16 (7,2)
Nasenverstopfung	23 (5,2)	8 (3,6)
Nasenschleimhaut trocken	11 (2,5)	1 (0,5)
Schmerzen im Oropharynx	49 (11,0)	9 (4,1)
Pleuraerguss	14 (3,2)	2 (0,9)
Husten mit Auswurf	19 (4,3)	10 (4,5)
Allergische Rhinitis	10 (2,3)	3 (1,4)
Rhinorrhoe	23 (5,2)	4 (1,8)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11 (2,5)	2 (0,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	79 (17,8)	29 (13,1)
Brustschmerz	23 (5,2)	10 (4,5)
Vaginale Blutung	12 (2,7)	3 (1,4)
Vulvovaginale Trockenheit	17 (3,8)	3 (1,4)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	257 (57,9)	92 (41,4)
Alopezie	150 (33,8)	36 (16,2)
Trockene Haut	66 (14,9)	16 (7,2)
Erythem	14 (3,2)	10 (4,5)
Hyperhidrosis	13 (2,9)	1 (0,5)
Nagelerkrankung	15 (3,4)	3 (1,4)
Nächtliche Schweißausbrüche	14 (3,2)	4 (1,8)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	10 (2,3)	0 (0)
Pruritus	49 (11,0)	11 (5,0)
Ausschlag	76 (17,1)	24 (10,8)
Ausschlag makulopapulös	11 (2,5)	3 (1,4)
Hautläsion	13 (2,9)	4 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (13,1)	23 (10,4)
Dysurie	12 (2,7)	4 (1,8)
Pollakisurie	14 (3,2)	4 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	342 (77,0)	34 (15,3)
Anämie	121 (27,3)	23 (10,4)
Febrile Neutropenie	10 (2,3)	0 (0)
Leukopenie	115 (25,9)	2 (0,9)
Neutropenie	308 (69,4)	8 (3,6)
Thrombozytopenie	63 (14,2)	4 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	331 (74,5)	131 (59,0)
Mundschmerzen	13 (2,9)	3 (1,4)
Erbrechen	80 (18,0)	39 (17,6)
Stomatitis	76 (17,1)	15 (6,8)
Zahnschmerzen	23 (5,2)	7 (3,2)
Bauch aufgetrieben	21 (4,7)	14 (6,3)
Abdominalschmerz	67 (15,1)	15 (6,8)
Schmerzen Oberbauch	39 (8,8)	20 (9,0)
Obstipation	105 (23,6)	36 (16,2)
Diarrhö	135 (30,4)	51 (23,0)
Mundtrockenheit	27 (6,1)	12 (5,4)
Dyspepsie	52 (11,7)	29 (13,1)
Dysphagie	12 (2,7)	4 (1,8)
Flatulenz	11 (2,5)	6 (2,7)
Gastritis	10 (2,3)	3 (1,4)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	37 (8,3)	8 (3,6)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Zahnfleischschmerz	14 (3,2)	6 (2,7)
Hämorrhoiden	17 (3,8)	6 (2,7)
Mundulzeration	22 (5,0)	0 (0)
Übelkeit	168 (37,8)	60 (27,0)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (4,7)	7 (3,2)
Jahreszeitbedingte Allergie	10 (2,3)	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	232 (52,3)	93 (41,9)
Parästhesie	25 (5,6)	9 (4,1)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (2,7)	5 (2,3)
Ischialgie	11 (2,5)	5 (2,3)
Synkope	10 (2,3)	3 (1,4)
Geschmacksstörung	12 (2,7)	5 (2,3)
Tremor	10 (2,3)	3 (1,4)
Kopfschmerzen	109 (24,5)	62 (27,9)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	11 (2,5)	5 (2,3)
Hypoästhesie	22 (5,0)	3 (1,4)
Periphere Neuropathie	22 (5,0)	9 (4,1)
Schwindelgefühl	77 (17,3)	35 (15,8)
Dysgeusie	37 (8,3)	7 (3,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	37 (8,3)	19 (8,6)
Ohrschmerzen	10 (2,3)	3 (1,4)
Vertigo	16 (3,6)	11 (5,0)
Gefäßerkrankungen	155 (34,9)	92 (41,4)
Hitzewallung	100 (22,5)	69 (31,1)
Hypertonie	43 (9,7)	24 (10,8)
Lymphödem	12 (2,7)	5 (2,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	30 (6,8)	14 (6,3)
Herzerkrankungen	73 (16,4)	26 (11,7)
Vorhofflimmern	10 (2,3)	3 (1,4)
Palpitationen	14 (3,2)	8 (3,6)
Sinustachykardie	11 (2,5)	3 (1,4)
Tachykardie	16 (3,6)	4 (1,8)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	286 (64,4)	102 (45,9)
Bronchitis	28 (6,3)	7 (3,2)
Zellulitis	11 (2,5)	4 (1,8)
Konjunktivitis	17 (3,8)	5 (2,3)
Zystitis	17 (3,8)	5 (2,3)
Gastroenteritis	18 (4,1)	3 (1,4)
Gingivitis	12 (2,7)	1 (0,5)
Herpes zoster	18 (4,1)	6 (2,7)
Grippe	23 (5,2)	6 (2,7)
Infektion der unteren Atemwege	15 (3,4)	2 (0,9)
Nasopharyngitis	95 (21,4)	25 (11,3)
Oraler Herpes	31 (7,0)	3 (1,4)
Pharyngitis	13 (2,9)	2 (0,9)
Pneumonie	19 (4,3)	7 (3,2)
Atemwegsinfektion	10 (2,3)	3 (1,4)
Virusinfektion der Atemwege	10 (2,3)	0 (0)
Rhinitis	23 (5,2)	0 (0)
Sinusitis	30 (6,8)	9 (4,1)
Hautinfektion	12 (2,7)	3 (1,4)
Zahninfektion	13 (2,9)	5 (2,3)
Infektion der oberen Atemwege	75 (16,9)	26 (11,7)
Harnwegsinfektion	72 (16,2)	20 (9,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (4,1)	5 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	146 (32,9)	72 (32,4)
Angst	45 (10,1)	27 (12,2)
Depression	39 (8,8)	21 (9,5)
Schlaflosigkeit	72 (16,2)	30 (13,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	305 (68,7)	151 (68,0)
Arthralgie	183 (41,2)	89 (40,1)
Rückenschmerzen	117 (26,4)	52 (23,4)
Knochenschmerzen	45 (10,1)	24 (10,8)
Gelenksteife	11 (2,5)	10 (4,5)
Muskelspasmen	46 (10,4)	13 (5,9)
Muskuläre Schwäche	14 (3,2)	9 (4,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	36 (8,1)	11 (5,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15 (3,4)	5 (2,3)
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (2,5)	7 (3,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Myalgie	65 (14,6)	20 (9,0)
Nackenschmerzen	27 (6,1)	12 (5,4)
Osteoarthritis	14 (3,2)	4 (1,8)
Schmerz in einer Extremität	97 (21,8)	41 (18,5)
Kieferschmerzen	17 (3,8)	6 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	158 (35,6)	61 (27,5)
Appetit vermindert	87 (19,6)	21 (9,5)
Dehydratation	14 (3,2)	2 (0,9)
Hyperglykämie	10 (2,3)	10 (4,5)
Hyperkaliämie	16 (3,6)	4 (1,8)
Hypokalzämie	17 (3,8)	7 (3,2)
Hypokaliämie	28 (6,3)	8 (3,6)
Hypomagnesiämie	19 (4,3)	5 (2,3)
Untersuchungen	252 (56,8)	65 (29,3)
Alaninaminotransferase erhöht	65 (14,6)	13 (5,9)
Aspartataminotransferase erhöht	64 (14,4)	14 (6,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (3,8)	10 (4,5)
Kreatinin im Blut erhöht	33 (7,4)	8 (3,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (2,3)	4 (1,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	103 (23,2)	7 (3,2)
Thrombozytenzahl vermindert	38 (8,6)	1 (0,5)
Gewicht erniedrigt	30 (6,8)	10 (4,5)
Gewicht erhöht	22 (5,0)	8 (3,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	81 (18,2)	4 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	127 (28,6)	51 (23,0)
Kontusion	22 (5,0)	6 (2,7)
Sturz	58 (13,1)	18 (8,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)		
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse		
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		

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
SOC^b		
PT^b		
PALOMA-4		
Gesamtrate UEs^c	168 (100,0)	155 (90,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (43,5)	59 (34,5)
Ermüdung	17 (10,1)	14 (8,2)
Grippeähnliche Erkrankung	13 (7,7)	8 (4,7)
Schmerz	10 (6,0)	13 (7,6)
Fieber	25 (14,9)	10 (5,8)
Augenerkrankungen	47 (28,0)	39 (22,8)
Katarakt	12 (7,1)	10 (5,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (23,8)	36 (21,1)
Husten	27 (16,1)	22 (12,9)
Schmerzen im Oropharynx	10 (6,0)	2 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (28,6)	35 (20,5)
Alopezie	20 (11,9)	11 (6,4)
Ausschlag	11 (6,5)	9 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (5,4)	10 (5,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	116 (69,0)	28 (16,4)
Anämie	65 (38,7)	13 (7,6)
Leukopenie	48 (28,6)	8 (4,7)
Neutropenie	74 (44,0)	12 (7,0)
Thrombozytopenie	23 (13,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68 (40,5)	50 (29,2)
Obstipation	6 (3,6)	10 (5,8)
Diarrhö	18 (10,7)	14 (8,2)
Mundulzeration	13 (7,7)	0 (0)
Übelkeit	16 (9,5)	15 (8,8)
Zahnschmerzen	10 (6,0)	3 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (22,0)	25 (14,6)
Schwindelgefühl	17 (10,1)	11 (6,4)
Kopfschmerzen	13 (7,7)	7 (4,1)
Gefäßerkrankungen	11 (6,5)	14 (8,2)
Herzerkrankungen	26 (15,5)	28 (16,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (31,0)	53 (31,0)
Nasopharyngitis	13 (7,7)	10 (5,8)
Infektion der oberen Atemwege	19 (11,3)	21 (12,3)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
Psychiatrische Erkrankungen	12 (7,1)	16 (9,4)
Schlaflosigkeit	10 (6,0)	13 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	60 (35,7)	62 (36,3)
Rückenschmerzen	16 (9,5)	12 (7,0)
Knochenschmerzen	7 (4,2)	10 (5,8)
Myalgie	15 (8,9)	8 (4,7)
Schmerz in einer Extremität	14 (8,3)	12 (7,0)
Arthralgie	19 (11,3)	26 (15,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (28,6)	50 (29,2)
Hyperglykämie	16 (9,5)	10 (5,8)
Hypokalzämie	12 (7,1)	10 (5,8)
Hypokaliämie	18 (10,7)	11 (6,4)
Untersuchungen	146 (86,9)	112 (65,5)
Alaninaminotransferase erhöht	56 (33,3)	56 (32,7)
Aspartataminotransferase erhöht	58 (34,5)	48 (28,1)
Bilirubin konjugiert erhöht	11 (6,5)	7 (4,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (5,4)	14 (8,2)
Bilirubin im Blut erhöht	11 (6,5)	13 (7,6)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (6,0)	2 (1,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11 (6,5)	8 (4,7)
Elektrokardiogramm QT verlängert	25 (14,9)	14 (8,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	17 (10,1)	12 (7,0)
Hämoglobin erniedrigt	19 (11,3)	3 (1,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	110 (65,5)	19 (11,1)
Thrombozytenzahl vermindert	70 (41,7)	7 (4,1)
Erythrozytenzahl erniedrigt	10 (6,0)	2 (1,2)
Gewicht erhöht	18 (10,7)	12 (7,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	106 (63,1)	15 (8,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (10,7)	14 (8,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)

b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse

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

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
SOC^b		
PT^b		
PALOMA-2		
Gesamtrate SUEs^c	122 (27,5)	38 (17,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (4,5)	3 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (2,9)	8 (3,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (3,8)	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (2,9)	6 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,3)	5 (2,3)
Herzerkrankungen	17 (3,8)	2 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (7,2)	12 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (3,4)	4 (1,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)</p> <p>b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse</p> <p>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</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
SOC		
PT		
PALOMA-4		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	26 (15,5)	16 (9,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse</p> <p>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</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
SOC^b		
PT^b		
PALOMA-2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^c	369 (83,1)	69 (31,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50 (11,3)	6 (2,7)
Asthenie	12 (2,7)	0 (0)
Ermüdung	13 (2,9)	3 (1,4)
Augenerkrankungen	10 (2,3)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (4,5)	9 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (3,2)	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	280 (63,1)	7 (3,2)
Anämie	31 (7,0)	4 (1,8)
Febrile Neutropenie	10 (2,3)	0 (0)
Leukopenie	75 (16,9)	0 (0)
Neutropenie	261 (58,8)	2 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (8,1)	13 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (3,8)	12 (5,4)
Gefäßerkrankungen	27 (6,1)	14 (6,3)
Hypertonie	23 (5,2)	14 (6,3)
Herzerkrankungen	17 (3,8)	2 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (9,5)	11 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (5,4)	8 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (5,2)	8 (3,6)
Untersuchungen	129 (29,1)	7 (3,2)
Alaninaminotransferase erhöht	14 (3,2)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	13 (2,9)	2 (0,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	79 (17,8)	1 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	49 (11,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (2,7)	3 (1,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)		
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse		
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		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
SOC^b		
PT^b		
PALOMA-4		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^c	153 (91,1)	38 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,4)	2 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (42,3)	3 (1,8)
Leukopenie	18 (10,7)	0 (0)
Neutropenie	63 (37,5)	0 (0)
Untersuchungen	108 (64,3)	13 (7,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	89 (53,0)	2 (1,2)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (5,4)	1 (0,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	44 (26,2)	1 (0,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener Ereignisse)		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse		
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		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
SOC^a		
PT^a		
PALOMA-2		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	63 (14,2)	13 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (1,6)	1 (0,5)
Tod	1 (0,2)	0 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Ermüdung	3 (0,7)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,2)	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Blindheit	1 (0,2)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperkalzämie bei Malignität	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,1)	2 (0,9)
Lungenfibrose	1 (0,2)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Tracheomalazie	0 (0,0)	1 (0,5)
Dysphonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,2)	1 (0,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0,0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,9)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,2)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,7)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2 (0,5)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,5)	0 (0,0)
Anämie	2 (0,5)	0 (0,0)
Neutropenie	9 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,9)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhö	3 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,2)	0 (0,0)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	2 (0,5)	0 (0,0)
Riesenzellen-Arteriitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,9)	4 (1,8)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,5)
Magenkarzinom	1 (0,2)	1 (0,5)
Akute Leukämie	0 (0,0)	1 (0,5)
Blasenkrebs	1 (0,2)	0 (0,0)
Zervixkarzinom	0 (0,0)	1 (0,5)
Bösartiges Melanom	2 (0,5)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Herzerkrankungen	5 (1,1)	1 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,5)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Perikarderguss	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,7)	3 (1,4)
Aspergillusinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Bronchiolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
COVID-19	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,2)	1 (0,5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Depression	0 (0,0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	2 (0,5)	0 (0,0)
Arthralgie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	9 (2,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,7)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,2)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,5)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,5)
Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,2)	0 (0,0)
Wirbelfraktur	0 (0,0)	1 (0,5)

a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
b. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse

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; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 28: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
PALOMA-4		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	11 (6,5)	4 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,6)	0 (0,0)
Progression einer Erkrankung	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,4)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,6)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,6)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (1,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	0 (0,0)
Anämie	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (0,6)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,8)	0 (0,0)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,6)	0 (0,0)
Eierstockkrebs Stadium II	1 (0,6)	0 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	2 (1,2)
Endokarditis	0 (0,0)	1 (0,6)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,6)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,6)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,6)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse		
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; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
PALOMA-2		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	39 (8,8)	12 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,4)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,2)	0 (0)
Plötzlicher Tod	1 (0,2)	0 (0)
Tod	1 (0,2)	0 (0)
Progression einer Erkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Ermüdung	2 (0,5)	1 (0,5)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Hyperkalzämie bei Malignität	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,1)	1 (0,5)
Dysphonie	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,2)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,2)	1 (0,5)
Lungenfibrose	1 (0,2)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,2)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (0,9)	0 (0)
Anämie	1 (0,2)	0 (0)
Neutropenie	3 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,7)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhö	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,2)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Riesenzellen-Arteriitis	1 (0,2)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 29: Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,9)	4 (1,8)
Akute Leukämie	0 (0)	1 (0,5)
Blasenkrebs	1 (0,2)	0 (0)
Zervixkarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Magenkarzinom	1 (0,2)	1 (0,5)
Bösartiges Melanom	2 (0,5)	0 (0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	5 (1,1)	1 (0,5)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,5)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0)
Perikarderguss	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,5)	3 (1,4)
Aspergillusinfektion	1 (0,2)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	1 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,2)	1 (0,5)
Spontaneous bacterial peritonitis	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Depression	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Arthralgie	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	3 (0,7)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,5)
Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,2)	0 (0)
Wirbelfraktur	0 (0)	1 (0,5)

a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

b. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse

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; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 168	Placebo + Letrozol N = 171
PALOMA-4		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	10 (6,0)	3 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,6)	0 (0)
Progression einer Erkrankung	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,4)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,6)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,6)	0 (0)
Lungenembolie	2 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	0 (0)
Periphere Neuropathie	1 (0,6)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,8)	0 (0)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,6)	0 (0)
Eierstockkrebs Stadium II	1 (0,6)	0 (0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Endokarditis	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Leberfunktion anomal	0 (0)	1 (0,6)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. Gesamtrate einschließlich Progressionsereignisse		
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		

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie PALOMA-4

Tabelle 31: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Studie PALOMA-4

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 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-4					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b	166	n. e. 41 (24,7)	171	n. e. [35,3; n. b.] 53 (31,0)	0,71 [0,47; 1,07]; 0,100
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B ^b	166	n. e. [41,3; n. b.] 51 (30,7)	171	n. e. [38,7; n. b.] 45 (26,3)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,982
physisches Wohlbefinden	166	n. e. [30,4; n. b.] 60 (36,1)	171	45,2 [24,2; n. b.] 53 (31,0)	1,07 [0,74; 1,55]
soziales Wohlbefinden	166	13,2 [8,0; 19,0] 91 (54,8)	171	9,4 [7,4; 14,5] 96 (56,1)	0,79 [0,59; 1,06]
emotionales Wohlbefinden	166	22,8 [15,0; n. b.] 73 (44,0)	171	24,2 [16,6; n. b.] 67 (39,2)	0,98 [0,70; 1,36]
funktionales Wohlbefinden	166	15,4 [7,6; 29,6] 92 (55,4)	171	16,6 [9,4; 33,2] 86 (50,3)	1,00 [0,74; 1,34]
BCS	166	n. e. [26,8; n. b.] 53 (31,9)	171	n. e. [25,8; n. b.] 48 (28,1)	0,92 [0,62; 1,37]
a. Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test					
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 100; Skalenspannweite FACT-B: 0 bis 148). Datenschnitt: 31.08.2020.					
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

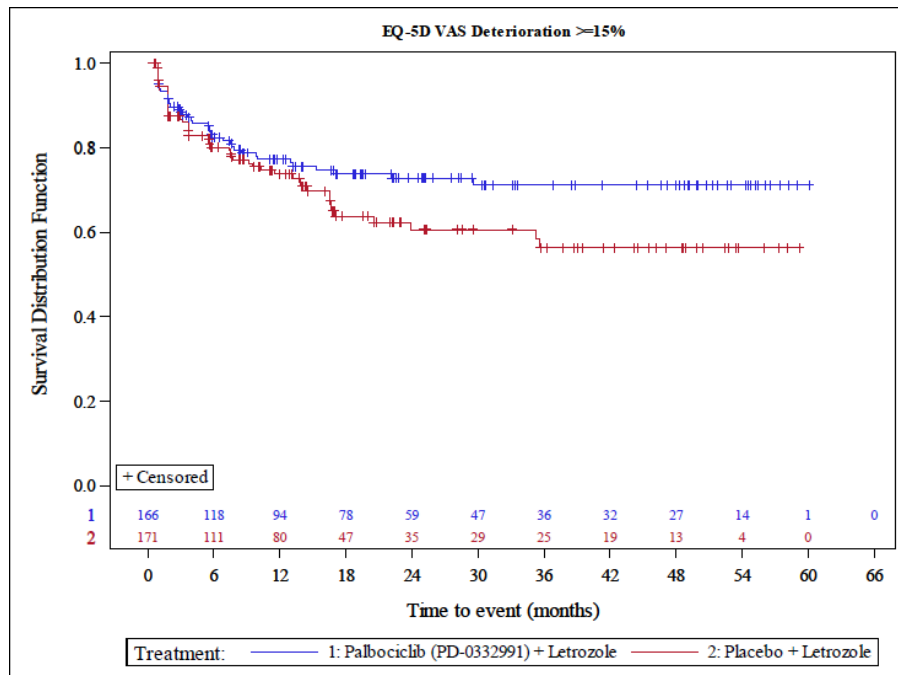


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$, Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

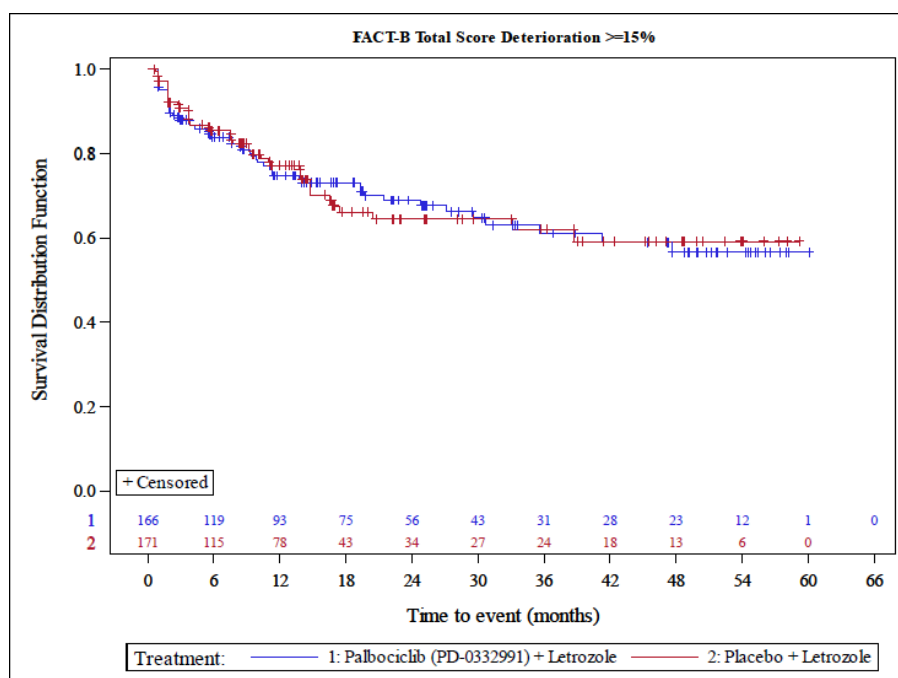


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$, Studie PALOMA-4 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Datenschnitt: 31.08.2020)

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit IBRANCE sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Die Therapie mit IBRANCE sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassung

Es wird eine Dosisanpassung von IBRANCE basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen.

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der Tabelle 1-14, Tabelle 1-15 und Tabelle 1-16.

Tabelle 1-14: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis
Empfohlene Dosis	125 mg/Tag
Erste Dosisreduzierung	100 mg/Tag
Zweite Dosisreduzierung	75 mg/Tag*
*Bei einer erforderlichen Dosisreduzierung auf unter 75 mg/Tag ist die Behandlung abzubrechen. mg: Milligramm	

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.

Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts, ANC) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Tabelle 1-15: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen bis zum Wiedererreichen von Grad ≤ 2 und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>15. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (> 1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (< 1.000 bis $500/\text{mm}^3$) + Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ und/ oder Infektion	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0.</p> <p>^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p>^b ANC: Grad 1: ANC $< \text{LLN}$-$1.500/\text{mm}^3$; Grad 2: ANC $1.000 \leq 1.500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 \leq 1.000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.</p> <p>ANC: Gesamt-Neutrophilenzahlen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal (unterer Grenzwert)</p>	

Tabelle 1-16: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1 • Grad ≤ 2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Gradabstufung nach CTCAE 4.0. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Bei Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Anpassung der IBRANCE-Dosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 75 mg IBRANCE (3/1 Schema, siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 mL/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IBRANCE bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prä- und perimenopausale Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aromatasehemmern ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten zwangsläufig, wenn prä- oder perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

Kritische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Hämatologische Störungen

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD und/ oder Pneumonitis können bei Patienten, die mit IBRANCE behandelt werden, auftreten, wenn eine Einnahme in Kombination mit einer endokrinen Therapie erfolgt.

In klinischen Studien (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) entwickelten 1,4 % der mit IBRANCE behandelten Patienten eine ILD/ Pneumonitis jeglichen Grads. 0,1 % hatten eine ILD/ Pneumonitis des Grads 3. ILD/ Pneumonitis des Grads 4 oder tödliche Fälle wurden nicht berichtet. Weitere Fälle von ILD/ Pneumonitis wurden nach dem Inverkehrbringen beobachtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollten auf Lungensymptome überwacht werden, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen könnten (z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe). Bei Patienten mit neuen oder sich verstärkenden Atemwegssymptomen und Verdacht auf die Entwicklung einer ILD/

Pneumonitis sollte die Behandlung mit IBRANCE sofort unterbrochen und der Patient untersucht werden. Bei Patienten mit schwererILD oder Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein.

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Patienten sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Behandlung mit Cytochrom P450, Isoform 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren oder -Induktoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Palbociclib ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Vorteile und Risiken erfolgen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich sein, ist die IBRANCE-Dosis auf einmal täglich 75 mg herabzusetzen. Nach dem Absetzen des starken Inhibitors sollte die IBRANCE-Dosis (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu dem Schluss, dass für Palbociclib keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über die in der Produktinformation spezifizierten Routinemaßnahmen hinausgehen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.16
II 3 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDK	cyclinabhängige Kinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [1] ist Palbociclib in der für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannte und für die vorliegende Dossierbewertung relevante Patientengruppe, für die der G-BA zunächst am 18.05.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2019 festlegte und zuletzt mit Beschluss vom 15.10.2020 eine Änderung der Geltungsdauer der Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2022 aussprach [2], wird definiert als postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie. Dies entspricht der Charakterisierung der Zielpopulation durch den pU.

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

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht einen hohen medizinischen Bedarf für die Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Diesen begründet er insbesondere mit einer hohen Rate an primären und sekundären Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland	-	66 800–304 100
2	Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	37,0	24 716–112 517
3	Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom	69,1	17 086–77 781
4	Patientinnen in der Postmenopause	84,0	14 349–65 322
5	Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten	52,0	7 461–33 968
6	Patientinnen in der GKV	90,2	6730–30 639

a. Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland

Um die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland zu schätzen, zieht der pU die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017 / 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [3] heran.

Für die Untergrenze zieht der pU die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 von 66 800 Frauen heran. Als Obergrenze wählt der pU die 5-Jahres-Prävalenz von 304 100 Frauen.

Schritt 2: Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU schätzt sowohl die Anteile der Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befinden, als auch die Anteile der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das jeweilige Stadium übergehen. Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms zieht der pU die Stadien IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Für die Anteilswerte in diesem Schritt liefert der pU sowohl untere als auch obere Grenzen. Da der pU für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen ausschließlich die oberen Grenzen heranzieht, wird im Folgenden nur das Vorgehen des pU zu den oberen Grenzen dargestellt.

Anteil der Neuerkrankungen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Für Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium IIIC befinden, entnimmt der pU dem Krebsregister Baden-Württemberg für das Jahr 2009 [4] einen Anteilswert von 3,6 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IIIC (132) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit bekanntem Stadium I bis IV (3687).

Für Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium IV befinden, entnimmt der pU dem Krebsregister Saarland für die Jahre 2018 und 2019 [5] einen Anteilswert von 11 %. Der Anteilswert bezieht sich auf Personen mit bekanntem Stadium.

Anteil des Übergangs ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Krankheitsverlauf

Für Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIC übergehen, zieht der pU Angaben des Tumorregisters München (TRM) aus dem Jahr 2021 [6] sowie der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [7] heran. Auf Basis dieser Quellen schätzt der pU einen Anteilswert von 3,0 %.

Für Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV übergehen, verweist der pU auf zusätzliche Daten des TRM [8]. Der pU entnimmt der Quelle, dass es für die Diagnosejahrgänge von 1998 bis 2020 bei 19,4 % der 58 903 Patientinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Jahren zu einer Metastasierung gekommen ist.

Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die Spanne aus Schritt 1

Der pU bildet die Summe der oben angegebenen Anteilswerte. Das Ergebnis (37,0 %) wendet er auf die Spanne aus Schritt 1 an und schätzt somit eine Anzahl von 24 716 bis 112 517 Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom

Der pU berücksichtigt eine weitere Auswertung des TRM für die Diagnosejahrgänge von 1998 bis 2020 [9]. Hierfür setzt der pU die Anzahl der Patientinnen, die einen HR-positiven Rezeptorstatus und einen HER2-Score von 0 oder 1 aufweisen, ins Verhältnis zur Anzahl aller ausgewerteter Patientinnen mit Mammakarzinom (64 665). Der pU ermittelt somit einen Anteilswert von 69,1 % und multipliziert ihn mit der Spanne aus Schritt 2. Dadurch schätzt der pU eine Anzahl von 17 086 bis 77 781 Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.

Schritt 4: Patientinnen in der Postmenopause

Zunächst nimmt der pU auf Grundlage eines Buchkapitels von Breckwoldt [10] ein durchschnittliches Alter von 52 Jahren für den Eintritt der Menopause an. Für die Ermittlung des Anteils der postmenopausalen Patientinnen zieht der pU 2 Quellen heran [11,12], wovon er jedoch nur 1 ([11]) für seine weiteren Berechnungen verwendet.

Der pU ermittelt auf Basis einer Analyse des ZfKD für das Jahr 2018 zur Altersverteilung der Inzidenz des Mammakarzinoms [11] für Patientinnen, die mindestens 50 Jahre alt sind, einen Anteilswert von 84,0 %. Laut pU ist die genaue Verteilung innerhalb der Gruppe der 50- bis 54-Jährigen nicht ersichtlich.

Der pU wendet den Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 3 an und schätzt somit eine Anzahl von 14 349 bis 65 322 Patientinnen in der Postmenopause.

Schritt 5: Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten

Für die Bestimmung des Anteilswerts der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, stützt der pU sich auf Ergebnisse einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von Fietz et al. [13]. Die Publikation enthält Angaben zu 1395 palliativ behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die im Zeitraum von 2007 bis 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Der pU gibt auf Basis der Publikation [13] einen Anteilswert von 52,0 % mit endokriner Therapie in der Erstlinie an. Dieser Anteil bezieht sich auf diejenigen palliativ behandelten Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die ihre endokrine Erstlinientherapie in den Jahren von 2013 bis 2015 begannen.

Der pU wendet den Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 4 an und schätzt somit eine Anzahl von 7461 bis 33 968 Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 90,2 % [14,15] schätzt der pU eine Anzahl von 6730 bis 30 639 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Vergleich zur vom G-BA im ursprünglichen Beschluss zu Palbociclib angegebenen Spanne (7180 bis 34 790 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [16]) liegt die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ist jedoch zu beachten, dass die vom pU angegebene Spanne (ebenfalls) mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der vom pU veranschlagte Anteilswert der Patientinnen im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose ist unsicher. Zum einen weist die zitierte Auswertung für das Jahr 2009 eine eingeschränkte Aktualität auf, wodurch unklar ist, ob die Angaben auf die heutige Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind. Zum anderen wird in der zugrunde liegenden Quelle [4] auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustzentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Darüber hinaus lagen für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium vor.

Der pU wendet für den Übergang der Patientinnen ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium Anteilswerte für prävalente Patientinnen an, deren Basis inzidente Patientinnen darstellen. Allerdings kann sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen, die in der 5-Jahres-Prävalenz erfasst werden, von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen unterscheiden. Das Vorgehen des pU führt für die obere Grenze aus den folgenden Gründen zu einer Überschätzung:

- In der 5-Jahres-Prävalenz sind bereits Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung enthalten. Somit kann eine Addition der Patientinnen mit Progression im Krankheitsverlauf zu einer Überschätzung führen.
- Die Anwendung der über 15 Jahre kumulierten Inzidenz von Metastasen auf prävalente Patientinnen führt tendenziell zu einer Überschätzung, da dadurch auch Patientinnen mit einer Metastasierung erfasst werden, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben.
- Darüber hinaus wendet der pU auch auf Patientinnen, die bereits über Anteilswerte der Neuerkrankungen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom gezählt wurden, Progressionsanteilswerte an, die zu Doppelzählungen führen und somit zur Überschätzung beitragen.
- Ferner trägt zur Überschätzung bei, dass der pU zwar für die zu diesem Schritt gehörenden Anteile auch niedrigere Werte identifiziert, er jedoch lediglich die höchsten von ihm identifizierten Anteilswerte zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen veranschlagt. Den Unsicherheiten könnte mit einer Spanne besser Rechnung getragen werden.

Weitere Unsicherheit entsteht dadurch, dass in einer weiteren, vom pU herangezogenen Quelle [8] auf eine Untererfassung hingewiesen wird.

Zu Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom

Es ist unklar, inwiefern der Anteilswert, den der pU auf Grundlage der Auswertung des TRM [9] ermittelt, auf Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium übertragbar ist, da sich der Anteilswert auf neu erkrankte Patientinnen mit Mammakarzinom unabhängig vom Stadium bezieht. Der pU weist selbst darauf hin, dass der Rezeptorstatus einen Prognosefaktor darstellt.

Zu Schritt 4: Patientinnen in der Postmenopause

Dem Dossier ist zu entnehmen, dass ein späterer Eintritt der Menopause als Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms gilt [3]. Daher könnte das Eintrittsalter in die Menopause bei Frauen mit Mammakarzinom höher liegen als das vom pU veranschlagte Alter von 52 Jahren, das für Frauen allgemein angegeben ist, wobei der pU für seine Herleitung das Alter von 50 Jahren veranschlagt. Es liegt eine zusätzliche Unsicherheit vor, da sich der vom pU ermittelte Anteilswert lediglich auf neu erkrankte Patientinnen – unabhängig vom Stadium und Rezeptorstatus – bezieht.

Zu Schritt 5: Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten

Der für diesen Schritt vom pU berücksichtigte Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie begannen. Es ist unklar, inwieweit sich dieser Anteilswert auf die initiale endokrine Therapie unabhängig von der Therapielinie übertragen lässt. Dies betrifft beispielsweise Patientinnen, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bisher ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden und bei denen die initiale endokrine Therapie in der 2. oder einer späteren Therapielinie erfolgt. Weiterhin ist unklar, inwieweit der Anteilswert, der sich auf Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus bezieht, auf Patientinnen in der Postmenopause übertragbar ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Weder durch den pU noch in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz (jeweils rohe Rate pro 100 000 Frauen) für das Mammakarzinom bis zum Jahr 2026 konstant bleiben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ^b	6730–30 639	Im Vergleich zur vom G-BA im ursprünglichen Beschluss zu Palbociclib [16] angegebenen Spanne liegt die Angabe des pU in einer vergleichbaren Größenordnung. Die vom pU angegebene Spanne ist jedoch (ebenfalls) mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU 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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU liefert Angaben separat je Wirkstoff, ohne sie bei Kombinationstherapien zusammenzuführen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt je Kombinationstherapie eine Berücksichtigung der zugehörigen Wirkstoffe und Angaben des pU.

Für Aromatasehemmer sind die Kostenangaben des pU auf die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol beschränkt. Wird Palbociclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,17-22].

Da in den Fachinformationen [1,17-22] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,17-22].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnungen ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis gemäß Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [21]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei

bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch für Tamoxifen auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Palbociclib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dieses Vorgehen mit den Tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zu Ribociclib [23-26], Abemaciclib [27,28] und Palbociclib [29,30].

Es ist zu beachten, dass Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen anfallen, beispielsweise für die Überwachung des Blutbilds bei Tamoxifen [21] sowie zumindest im 1. Behandlungsjahr bei Palbociclib [1], Abemaciclib [22] und Ribociclib [19].

Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [17,18,20] überein.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für Palbociclib ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 30 196,27 €, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Wird Palbociclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.

Für Anastrozol, Letrozol und Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin plausibel.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr für die Dosis von 20 mg täglich als untere Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [21] angegebenen Dosis von 40 mg entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Ribociclib und Abemaciclib sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Palbociclib + NSAI ^b	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom Erstlinientherapie	30 196,27	0	0	30 196,27	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Palbociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Wird Palbociclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.
Anastrozol		+ 179,58 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,58 bzw.	
Letrozol		+ 170,00			+ 170,00	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Anastrozol	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie	179,58	0	0	179,58	Die Angaben sind plausibel.
Letrozol		170,00	0	0	170,00	
Fulvestrant ^c		1. Behandlungsjahr: 3819,27 je Folgejahr: 3525,48	0	0	1. Behandlungsjahr: 3819,27 je Folgejahr: 3525,48	
Tamoxifen ^{d,e}		72,20	0	0	72,20	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Ribociclib + NSAI		29 658,81	0	0	29 658,81	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Ribociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Anastrozol		+ 179,58 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,58 bzw.	
Letrozol		+ 170,00			+ 170,00	
Abemaciclib + NSAI		24 253,08	0	0	24 253,08	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Abemaciclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Anastrozol		+ 179,58 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,58 bzw.	
Letrozol		+ 170,00			+ 170,00	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ribociclib + Fulvestrant	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie	29 658,81 + 1. Behandlungsjahr: 4113,06 je Folgejahr: 3525,48	0 + 0	0 + 0	29 658,81 + 1. Behandlungsjahr: 4113,06 je Folgejahr: 3525,48	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Ribociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Abemaciclib + Fulvestrant	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie	24 253,08 + 1. Behandlungsjahr: 3819,27 je Folgejahr: 3525,48	0 + 0	0 + 0	24 253,08 + 1. Behandlungsjahr: 3819,27 je Folgejahr: 3525,48	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Abemaciclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Palbociclib + Fulvestrant	postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie	30 196,27 + 1. Behandlungsjahr: 4113,06 je Folgejahr: 3525,48	0 + 0	0 + 0	30 196,27 + 1. Behandlungsjahr: 4113,06 je Folgejahr: 3525,48	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Palbociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU

b. Für Aromatasehemmer sind die Kostenangaben des pU auf die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol beschränkt.

c. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [18]

d. wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

e. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [21]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidal Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Dies begründet der pU u. a. mit der Verfügbarkeit weiterer Cyclinabhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren wie Abemaciclib und Ribociclib und damit verbundenen Unsicherheiten bezüglich der Versorgungsanteile aufgrund des dynamischen Markts in der Arzneimittelversorgung. Der pU gibt an, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen die Behandlung mit Palbociclib im ambulanten Sektor erhält. Weiterhin macht der pU Angaben zu Kontraindikationen, geht aufgrund dessen jedoch nicht von einer Einschränkung der Zielpopulation aus.

II 3 Literatur

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

1. Pfizer Europe. Fachinformation IBRANCE (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten; Stand der Information: Juli. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Mammakarzinom); Vom 15. Oktober 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6936/2020-10-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 13. Ausgabe. 2021.
4. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg; Jahresbericht 2009 [online]. 2012 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
5. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen; Mammakarzinom (C50) - 2018/2019; Stand der Daten: 5. August [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>.
6. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Lokoregionäres Rezidiv - Teil II [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20210923_rezi2.pdf.
7. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf.
8. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival; Diagnosejahr 1988-1997 und 1998-2020; Stand: 20. Dezember 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
9. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild; Datenbankstand 07.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf.

10. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer ABMMG (Ed). Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
11. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland für das Jahr 2018: Diagnose: Brustdrüse (C50) weiblich; Stand: Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
12. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Inzidenz und Mortalität; Diagnosejahr 1998-2020; Stand: 20. Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
13. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast 2017; 34: 122-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.05.014>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
15. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020 - Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg261398.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 18. Mai [online]. 2017 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
17. biomo pharma. Fachinformation Anastrozol biomo 1 mg Filmtabletten: Stand der Information: Februar. 2021.
18. Ever Neuro Pharma. Fachinformation Fulvestrant EVER Pharma 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand der Information: Juli. 2020.
19. Novartis Europharm. Fachinformation Kisqali (Ribociclib) 200 mg Filmtabletten; Stand der Information: Mai. 2021.
20. Hexal. Fachinformation LetroHEXAL 2,5 mg Filmtabletten; Stand der Information: Oktober. 2019.

21. Abz-Pharma. Fachinformation Tamoxifen 20 mg Tabletten; Stand der Information: April. 2021.
22. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios (Abemaciclib) 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten; Stand der Information: April. 2022.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf [Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer]) [online]. 2020 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf [Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant]) [online]. 2020 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer) [online]. 2019 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ribociclib [online]. 2018 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) [online]. 2020 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer) [online]. 2019 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.