

IQWiG-Berichte – Nr. 491

**Palbociclib
(Mammakarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-74
Version: 1.0
Stand: 23.02.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-74

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 Günzburg, 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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Fabian Lotz
- Miriam Luhn

Schlagwörter: Palbociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Palbociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen	16
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	16
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	17
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	29
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse.....	32
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.4 Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen	46
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	46
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	46
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	47
2.5 Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen	48
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	48
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	49
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49

2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	49
2.6	Fragestellung B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen.....	50
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	50
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	51
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	51
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	52
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	55
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1).....	55
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B).....	56
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	56
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	58
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	60
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	61
2.8.2.3.2	Studienpool	62
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population.....	63
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	64
2.8.2.4.3	Ergebnisse	68
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	75
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	75
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	75
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	75
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	76
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	77
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	77

2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	78
3	Kosten der Therapie	87
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	87
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	87
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	88
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	88
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	92
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	93
3.2.1	Behandlungsdauer	94
3.2.2	Verbrauch	94
3.2.3	Kosten.....	95
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	95
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	96
3.2.6	Versorgungsanteile	96
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	96
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	98
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	98
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	98
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	101
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	102
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
5	Literatur	108
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	114
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven	125
Anhang C	– Meta-Analysen	126
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib.....	4
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen	5
Tabelle 4: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib.....	14
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen	15
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	16
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	20
Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	22
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	24
Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	27
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	28
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	30
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	31
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	33
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol.....	36
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Palbociclib vs. Letrozol	41
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.....	43
Tabelle 20: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung A1).....	43
Tabelle 21: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 22: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	99
Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	101
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	102

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1.....	114
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2.....	116
Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1.....	118
Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2.....	119
Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1	120
Tabelle 30: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2.....	122
Tabelle 31: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1	124
Tabelle 32: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Effektschätzer für die Validierung von PFS als Surrogat des Gesamtüberlebens für Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Studien zur endokrinen Kombinationstherapie)	85
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Studie PALOMA-1, Datenschnitt vom 29.11.2013.....	125
Abbildung 3: Meta-Analyse der Hazard Ratios zu schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2, ohne Berücksichtigung von UE, die auf Laborwerten beruhen.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCS	Breast Cancer Subscale
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPI-sf	Brief Pain Inventory – Short Form
CCND1	Cyclin D1
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
CRF	Case Report Form
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
mBPI-sf	Modified Brief Pain Inventory – Short Form
MID	Minimum important Difference
OR	Odds Ratio
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RR	relatives Risiko
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
TTP	Zeit bis zur Progression

UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2016 übermittelt.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, 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.

1.2 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 dieser Bewertung 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<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
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A und 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromataseinhibitor,
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon weitergeführt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Gemäß Zulassung ist die Gabe von Palbociclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant (bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) zu kombinieren. Die Zulassung für die Kombination mit Fulvestrant umfasst gemäß Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowohl Frauen, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben als auch Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dies entspricht für die Fragestellungen A1 und B1 der Wahl des pU, der aus den vom G-BA benannten Optionen Letrozol (Fragestellung A1) beziehungsweise Fulvestrant (Fragestellung B1) wählt. Fragestellung A2 bearbeitet der pU nicht. Für Fragestellung B2 wählt der pU abweichend vom G-BA Fulvestrant als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird diesbezüglich nicht gefolgt.

Der pU legt nur zu einem Teil der Fragestellungen und möglichen Wirkstoffkombinationen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (für die Kombination mit Letrozol; PALOMA-1 und PALOMA-2) ▪ keine Daten
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ keine Daten
B1	postmenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (PALOMA-3)
B2	prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (PALOMA-3)
a: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die vorliegende Fragestellung werden die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In beiden Studien wird eine Kombination aus Palbociclib +

Letrozol mit Letrozol in Monotherapie verglichen. Für postmenopausale Frauen in Erstlinientherapie kommt gemäß Zulassung auch eine Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant infrage, sofern die Patientinnen bereits in einem früheren Stadium der Erkrankung eine endokrine Therapie erhalten haben. Studien, in denen eine Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird, legt der pU für die Fragestellung A1 jedoch nicht vor.

In die Studie PALOMA-1 wurden postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem und HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Die Studie ist randomisiert, nicht verblindet und vergleicht die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol mit einer Letrozol-Monotherapie. Eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung war bei den Patientinnen noch nicht erfolgt. Insgesamt wurden 165 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 84) oder Letrozol (N = 81) zugeteilt.

Die Studie PALOMA-2 ist eine randomisierte, verblindete Studie zum Vergleich der Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol mit Letrozol + Placebo. In diese Studie wurden Patientinnen mit ER-positivem und HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen hatten noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten. Insgesamt wurden 666 Patientinnen – im Verhältnis 2:1 randomisiert – einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 444) oder Letrozol + Placebo (N = 222) zugeteilt.

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

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Für die Studie PALOMA-1 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. In der Folge wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft. Zudem liegt für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE) ein hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen vor.

Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUE und schwere UE liegt aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für die Interpretation der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens von Palbociclib ist die Studie PALOMA-2 führend. Deren Ergebnisse können durch die Studie PALOMA-1

aufgrund ihrer geringen Aussagesicherheit und Stichprobengröße nicht infrage gestellt oder verstärkt werden. Eine Gesamtbetrachtung beider Studien wird nur dann angestellt, wenn in der Studie PALOMA-1 die Effekte so eindeutig sind, dass trotz des hohen Verzerrungspotenzials der jeweilige Effekt nicht infrage steht. Dies gilt nur für den Endpunkt schwere UE.

Auf Basis der verfügbaren Daten zu den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 können in der Gesamtschau für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE maximal Anhaltspunkte, für das Gesamtüberleben, schwere UE und Abbruch wegen UE maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie PALOMA-1 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- progressionsfreies Überleben (PFS) als Surrogat für das Gesamtüberleben

Der pU bezieht in die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben die Erkenntnisse einer von ihm durchgeführten Untersuchung zur Validierung des Endpunkts PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben ein.

Der pU beabsichtigt, mittels einer korrelationsbasierten Methodik den Endpunkt PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben soll mithilfe einer Surrogate-Threshold-Effect(STE)-Berechnung aus dem Effektschätzer für das PFS abgeleitet werden.

Diese Methode ist grundsätzlich für die Surrogatvalidierung geeignet. Das Vorgehen des pU zeigt jedoch zum einen Fehler in der Informationsbeschaffung, deren Auswirkungen auf das Ergebnis der Validierung nicht abschätzbar sind. Zum anderen ist die Selektion der Studien durch den pU nicht adäquat. Erstens schließt der pU Studien mit Vergleichen zweier Monotherapien ein, was nicht der Therapiestrategie unter Einsatz von Palbociclib entspricht. Zweitens zieht der pU Studien heran, in denen anstelle des PFS die Zeit bis zur Progression (TTP) betrachtet wird. Drittens hat der pU Studien mit Palbociclib ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht, da der pU keine wirkstoffbezogene Validierung für Palbociclib durchführt, sondern eine Validierung im Indikationsgebiet. Schließlich ist seine Berechnung des STE methodisch fehlerhaft, sodass der STE überschätzt wird. Wird ein entsprechend angepasster Studienpool zur Surrogatvalidierung herangezogen, ist keine ausreichend große Korrelation

erkennbar und ein STE lässt sich nicht bestimmen. In der Konsequenz stellt PFS im vorliegenden Fall kein valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar.

Morbidität – Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung gegenüber Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität über Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben. Es liegen sowohl Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung als auch Analysen zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn anhand stetiger Daten vor. Für keine der beiden Auswertungsarten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt sowohl für den FACT-B-Gesamtscore als auch für die Subskalen des FACT-G (einschließlich dessen 4 Dimensionen), die Breast Cancer Subscale (BCS) und den Trial Outcome Index (TOI). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUE

Zum Endpunkt SUE liegen nur aus der Studie PALOMA-2 interpretierbare Daten vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Palbociclib.

Nebenwirkungen – schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich sowohl für die Einzelstudien als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol. In der Gesamtschau beider Studien ergibt sich daraus für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.

Nebenwirkungen – Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Abbruch beider Studienmedikationen aufgrund von UE zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie PALOMA-1 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch von Palbociclib oder Placebo aufgrund von UE zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – spezifische UE

Für spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen

Für Fragestellung A2 legt der pU keine relevanten Studien vor.

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung A2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B1 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor.

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B2 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor.

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen 2 relevante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol.

Fragestellungen A2 (Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen), B1 (Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen) und B2 (Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen)

Zu den Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine relevanten Daten vor. Der Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher jeweils nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib.

Tabelle 4: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<i>für Palbociclib in Kombination mit Letrozol:</i> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <i>für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^f:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten
d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromataseinhibitor,
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die Therapie mit einem Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Therapielinie der Fragestellungen A1 und A2 wird im Folgenden als Erstlinientherapie für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bezeichnet, die Therapielinie der Fragestellungen B1 und B2 als Zweit- und Folgelinientherapie. Gemäß Zulassung ist die Gabe von Palbociclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant (bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) zu kombinieren. Die Zulassung für die Kombination mit Fulvestrant umfasst gemäß Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowohl Frauen, die eine endokrine Therapie in

der metastasierten Situation erhalten haben als auch Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten [3].

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe Abschnitt 2.8.1). Dies entspricht für die Fragestellungen A1 und B1 der Wahl des pU, der aus den vom G-BA benannten Optionen Letrozol (Fragestellung A1) beziehungsweise Fulvestrant (Fragestellung B1) wählt. Fragestellung A2 bearbeitet der pU nicht. Für Fragestellung B2 wählt der pU abweichend vom G-BA Fulvestrant als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird diesbezüglich nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).

Der pU legt nur zu einem Teil der Fragestellungen und möglichen Wirkstoffkombinationen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (für die Kombination mit Letrozol; PALOMA-1 und PALOMA-2) ▪ keine Daten
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ keine Daten
B1	postmenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (PALOMA-3)
B2	prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (PALOMA-3)
a: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 08.09.2016)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 07.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 08.09.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.12.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
A5481003 (PALOMA-1 ^b)	ja	ja	nein
A5481008 (PALOMA-2 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird nachfolgend mit dieser Kurzbezeichnung benannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die vorliegende Fragestellung werden die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In beiden Studien wird eine Kombination aus Palbociclib + Letrozol mit Letrozol in Monotherapie verglichen. Für postmenopausale Frauen in Erstlinientherapie kommt gemäß Zulassung auch eine Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant infrage, sofern die Patientinnen bereits in einem früheren Stadium der Erkrankung eine endokrine Therapie erhalten haben. Studien, in denen eine Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird, legt der pU für die Fragestellung A1 jedoch nicht vor.

Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie wurden auch in die Studie PALOMA-3 [4-7] eingeschlossen. Diese Studie ist jedoch für die Fragestellung A1 nicht relevant, da die

Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Nähere Informationen hierzu befinden sich in Abschnitt 2.8.2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die vom pU vorgelegte Evidenz erlaubt damit Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol für postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie. Für Patientinnen, die mit Palbociclib + Fulvestrant behandelt werden, liegen keine verwertbaren Daten vor.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PALOMA-1	RCT, offen, parallel	postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem ^b lokal rezidivierendem / metastasiertem ^c Brustkrebs ohne vorangegangene endokrine Therapie für fortgeschrittenes Stadium	Phase II ^d : Palbociclib + Letrozol ^e (N = 84) Letrozol ^e (N = 81)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung des Arztes oder Patienten für Abbruch, Loss to Follow-up, oder Widerruf der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung	50 Zentren in Deutschland, Frankreich, Kanada, Irland, Italien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Ukraine, Ungarn und USA 09/2008–laufend Datenschnitt: 29.11.2013	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

<p>PALOMA-2</p>	<p>RCT, doppelblind, parallel</p>	<p>postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem^f lokoregionär rezidivierendem / metastasiertem^g Brustkrebs ohne vorangegangene systemische Therapie für fortgeschrittenes Stadium</p>	<p>Palbociclib + Letrozol (N = 444) Placebo + Letrozol (N = 222)</p>	<p>Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression^h, symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung des Patienten oder Prüfarztes für Abbruch, Loss to Follow-up, Tod, oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyseⁱ</p>	<p>186 Zentren Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) 02/2013–laufend Datenschnitt: 26.02.2016</p>	<p>primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE</p>
<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. b: Der HER2-Status wurde mittels FISH oder ICH bestimmt; ein positiver ER-Status wurde definiert als ≥ 10 fmol H³-Östrogen-Bindung pro mg Cytosolprotein für Dexan-bedeckte Kohle und Sucrose-Induktionsmethoden oder $\geq 0,10$ fmol von H³-Östrogen-Bindung pro mg der DNA für IF/EIA-Technik c: Patientinnen mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen d: Die Studie bestand aus einer Phase I und einer Phase II; die einarmige Phase I ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird nicht weiter beschrieben. e: Die Patientinnen wurden in 2 Kohorten nach Biomarkerstatus separat randomisiert (Kohorte 2 enthält Patientinnen mit CCND1-Genamplifikation und / oder Verlust des p16-Gens), diese wurden gemäß Studienprotokoll sowohl separat als auch zusammen ausgewertet. f: Der HER2-Status wurde mittels FISH, CISH, dual ISH oder ICH bestimmt; ein positiver ER-Status wurde histologisch oder zytologisch anhand von Laborbefunden bestätigt. g: Patientinnen mit fortgeschrittenen symptomatischen viszerale oder unkontrollierten oder symptomatischen ZNS-Metastasen waren ausgeschlossen. h: Patientinnen konnten nach Ermessen der Prüfarzte über die Progression hinaus weiter die Studienmedikation erhalten, sofern dies im Interesse der Patientinnen lag. i: geplant nach 390 Todesfällen CCND1: Cyclin D1; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
PALOMA-1	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 keine Dosisanpassung für Letrozol möglich, Unterbrechung war erlaubt	Letrozol 2,5 mg/Tag, oral keine Dosisanpassung für Letrozol möglich, Unterbrechung war erlaubt	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung für fortgeschrittene Krebserkrankung mit Ausnahme von Bestrahlung bis zu 25 % des Knochenmarks bis zu 2 Wochen vor erster Studienbehandlung (neo-)adjuvante Vorbehandlung mit Letrozol während oder innerhalb 12 Monate nach Behandlung Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien ▪ starke CYP3A-Inhibitoren Nicht empfohlene Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A-Induktoren
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 keine Dosisanpassung für Letrozol möglich, Unterbrechung war erlaubt	Placebo + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung möglich für Placebo bei Toxizität keine Dosisanpassung für Letrozol möglich, Unterbrechung war erlaubt	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Vorbehandlung für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierende ER-positive Erkrankung ▪ (neo-)adjuvante Vorbehandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol, Letrozol) mit Rezidiv während oder innerhalb 12 Monate nach dieser Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDK4/6-Inhibitoren ▪ CYP3A-Inhibitoren und Induktoren, und QT-Intervall-verlängernde Medikamente innerhalb 7 Tage vor Studienanfang Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien ▪ starke / moderate CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren ▪ Wirkstoffe, welche das QT-Intervall verlängern ▪ Hormonersatztherapie ▪ Protonenpumpenhemmer Nicht empfohlene Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason, pflanzliche Arzneimittel, chronische immunsuppressive Therapie inklusive systemische Kortikosteroide

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase; CYP3A: Cytochrom P450 Leberenzyme; ER: Östrogenrezeptor;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden 2 für die Fragestellung A1 relevante Studien eingeschlossen: die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2.

Die Studie PALOMA-1 besteht aus einer einarmigen, nicht randomisierten Phase-I-Teilstudie und einer randomisierten Phase-II-Teilstudie. Die einarmige Phase-I-Teilstudie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben. Die für die Bewertung relevante Phase-II-Teilstudie ist randomisiert, nicht verblindet und vergleicht die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol mit einer Letrozol-Monotherapie. Diese Teilstudie wird im Folgenden als PALOMA-1 bezeichnet. In die Studie eingeschlossen wurden Frauen mit ER-positivem und HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs. Eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung war bei den Patientinnen noch nicht erfolgt. Insgesamt wurden 165 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 84) oder Letrozol (N = 81) zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen vs. andere nicht viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen) und krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (> 12 Monate vs. ≤ 12 Monate).

Die Studie PALOMA-2 ist eine randomisierte, verblindete Studie zum Vergleich der Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol mit Letrozol + Placebo. In diese Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit ER-positivem und HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patientinnen hatten noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten. Insgesamt wurden 666 Patientinnen – im Verhältnis 2:1 randomisiert – einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 444) oder Letrozol + Placebo (N = 222) zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreies 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 vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie).

In beiden Studien entsprach die Behandlung der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm den jeweiligen Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol [8,9]. Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen bis Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie oder unakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

In beiden Studien konnten die Patientinnen nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel (Treatment Switching) von der Vergleichsintervention Placebo zur Prüfintervention Palbociclib war jedoch in beiden Studien nicht erlaubt. In der Studie PALOMA-2 erhielten zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ca. 42 % der Patientinnen des Palbociclib + Letrozol-Arms beziehungsweise ca. 61 % des Letrozol + Placebo-Arms eine Folgetherapie. Für die Studie PALOMA-1 liegen hierzu keine Daten vor.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PALOMA-1	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 2 Monate nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, oder Loss to Follow-up
Morbidität	keine verwertbaren Daten vorhanden
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	28 Tage nach Abbruch der Behandlung
PALOMA-2	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 6 Monate nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse ^a
Morbidität Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	bis Abbruch der Behandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	alle 6 Monate nach Abbruch der Behandlung bis Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse ^a
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	28 Tage nach Abbruch der Behandlung
a: geplant nach 390 Todesfällen EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Nur das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (in der Studie PALOMA-2) sollten bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden. Ob allerdings zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Daten über das Ende der Behandlungsdauer hinaus in die Analysen des pU eingeflossen sind, ist unklar.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen und Morbidität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (bei Nebenwirkungen zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage zu Nebenwirkungen und Morbidität über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise der

Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie Charakteristika Kategorie	PALOMA-1		PALOMA-2	
	Palbociclib + Letrozol	Letrozol	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N ^a = 84	N ^a = 81	N ^a = 444	N ^a = 222
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (9)	62 (11)	61 (11)
Ethnie, n (%)				
weiß	76 (90,5)	72 (88,9)	344 (77,5)	172 (77,5)
schwarz	1 (1,2)	1 (1,2)	8 (1,8)	3 (1,4)
asiatisch	6 (7,1)	4 (4,9)	65 (14,6)	30 (13,5)
andere	1 (1,2)	4 (4,9)	27 (6,1)	17 (7,7)
Region, n (%)				
Europa	67 (79,8)	56 (69,1)	212 (47,8)	95 (42,8)
Nordamerika	14 (16,7)	22 (27,2)	168 (37,8)	99 (44,6)
andere	3 (3,6) ^b	3 (3,7) ^b	64 (14,4) ^c	28 (12,6) ^c
ECOG-PS, n (%)				
0	46 (54,8)	45 (55,6)	257 (57,9)	102 (45,9)
1	38 (45,2)	36 (44,4)	178 (40,1)	117 (52,7)
2	0 (0)	0 (0)	9 (2,0)	2 (1,4)
krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf der Randomisierung), n (%)				
de novo metastasiert	44 (52,4) ^d	37 (45,7) ^d	148 (33,3)	74 (33,3)
≤ 12 Monate	12 (14,3) ^d	11 (13,6) ^d	89 (20,0)	44 (19,8)
> 12 Monate	28 (33,3) ^d	33 (40,7) ^d	207 (46,6)	104 (46,8)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (bei der Randomisierung), n (%)				
hormonelle Therapie	27 (32,1)	28 (34,6)	253 (57,0)	127 (57,2)
keine vorangegangene hormonelle Therapie	57 (67,9)	53 (65,4)	191 (43,0)	95 (42,8)
vorangegangene Chemotherapie in der adjuvanten Situation, n (%)				
ja	34 (40,5)	37 (45,7)	213 (48,0)	109 (49,1)
nein	50 (59,5)	44 (54,3)	231 (52,0)	113 (50,9)
aktuelles Krankheitsstadium, n (%)				
IIIB	2 (2,4)	1 (1,2)	k. A.	k. A.
IV	82 (97,6)	80 (98,8)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
 Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	PALOMA-1		PALOMA-2	
	Palbociclib + Letrozol	Letrozol	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N ^a = 84	N ^a = 81	N ^a = 444	N ^a = 222
Art des Rezidivs, n (%)				
lokoregionär	k. A.	k. A.	2 (0,5)	2 (0,9)
lokal	k. A.	k. A.	6 (1,4)	3 (1,4)
regional	k. A.	k. A.	3 (0,7)	1 (0,5)
Fernmetastase	k. A.	k. A.	294 (66,2)	145 (65,3)
neu diagnostiziert	k. A.	k. A.	139 (31,3)	71 (32,0)
Lokalisation der Metastasen ^e , n (%)				
Brust	29 (34,5)	27 (33,3)	137 (30,9)	74 (33,3)
Knochen	61 (72,6)	62 (76,5)	325 (73,2)	162 (73,0)
Leber	19 (22,6)	23 (28,4)	75 (16,9)	46 (20,7)
Lungen	31 (36,9)	30 (37,0)	150 (33,8)	71 (32,0)
Lymphknoten	53 (63,1)	51 (63,0)	212 (47,7)	110 (49,5)
Therapieabbruch, n (%)	64 (76,2)	69 (85,2)	239 (53,8) ^f	161 (72,5) ^f
Studienabbruch, n (%)	35 (41,7)	39 (48,1)	120 (27,0)	58 (26,1)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Unter „andere“ sind asiatische Länder und Südafrika zusammengefasst. c: Unter „andere“ sind Australien und asiatische Länder zusammengefasst. d: gemäß Angaben des pU im Modul 4 A; umgerechnet entsprechend der Definition in der Studie PALOMA-2 (in der Studie PALOMA-1 wurde nach den Kategorien > 12 Monate und ≤ 12 Monate oder de novo metastasiert unterschieden). e: Lokalisationen, die > 20 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm betrafen. f: Therapieabbruch aller Wirkstoffe. Anzahl Patientinnen, die nur Palbociclib bzw. Placebo abgebrochen haben: n = 245 (55,2 %) bzw. n = 161 (72,5 %). CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind in der Zusammensetzung ihrer Patientenpopulationen vergleichbar. In beiden Studien waren die Frauen im Mittel ca. 60 Jahre alt, die meisten Patientinnen hatten helle Hautfarbe (> 77 %). Fast alle Patientinnen wiesen einen Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 auf, der Anteil der Patientinnen mit ECOG-PS 2 lag unter 2 %.

Die Studie PALOMA-1 weist einen etwas höheren Anteil von Frauen mit de novo metastasierter Erkrankung auf als PALOMA-2 (53–46 % gegenüber 33 %). Unterschiede zeigen sich auch bezüglich einer hormonellen Vortherapie der Patientinnen. Dieser Anteil beträgt in PALOMA-1 ca. 33 %, in PALOMA-2 dagegen 57 %. Knapp die Hälfte der Patientinnen in beiden Studien hatte bereits eine Chemotherapie erhalten.

Zum Krankheitsstadium gibt es nur in der Studie PALOMA-1 Informationen, danach weisen fast alle Patientinnen Fernmetastasen auf (Stadium IV). Die Studie PALOMA-2 enthält hingegen Angaben zur Art des Rezidivs, wobei auch hier der Anteil an Fernmetastasen mit über 65 % am höchsten ist. Bei den Raten der Therapie- und Studienabbrüche zeigen sich Unterschiede zwischen den Studien. So brachen in der Studie PALOMA-1 insgesamt mehr Patientinnen die Therapie ab als in PALOMA-2, wobei in beiden Studien auffällige Unterschiede zwischen den Studienarmen erkennbar sind (PALOMA-1: 76 % vs. 85 %; PALOMA-2: 54 % vs. 73 %). Die Zahl der Studienabbrüche war in PALOMA-1 ebenfalls höher als in PALOMA-2 (42–48 % gegenüber 27 %).

Studienverlauf

Tabelle 12 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich:
 Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Palbociclib + Letrozol	Letrozol
Endpunktkategorie		
PALOMA-1 (Datenschnitt 29.11.2013)	N = 83	N = 77
Behandlungsdauer [Monate] ^{a, b}		
Median [Min; Max]	14,1 [0,2; 40,9]	7,6 [0,9; 39,3]
Mittelwert (SD)	16,6 (11,0)	11,1 (9,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [95 %-KI]	29,6 [27,9; 36]	27,9 [25,5; 31,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	
Morbidität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
PALOMA-2 (Datenschnitt 26.02.2016)	N = 444	N = 222
Behandlungsdauer [Monate] ^{a, c}		
Median [Min; Max]	20,3 [0; 34,1]	13,8 [0,3; 35,4]
Mittelwert (SD)	17,0 (8,4)	14,0 (8,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [95 %-KI]	23,0 [22,6; 23,4]	22,3 [21,9; 22,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Eigene Umrechnung aus Angabe in Tagen. b: Dauer der Behandlung mit mindestens einem Wirkstoff. Nach Abbruch von Palbociclib konnte Letrozol weiter eingenommen werden. Dauer der Behandlung mit Palbociclib (Monate, eigene Umrechnung aus Angabe in Tagen): Median [Min; Max]: 13,8 [0,2; 40,9]; MW (SD): 16,4 (11,1). c: Dauer der Behandlung mit mindestens einem Wirkstoff. Nach Abbruch von Palbociclib / Placebo konnte Letrozol weiter eingenommen werden. Dauer der Behandlung (Monate, eigene Umrechnung aus Angabe in Tagen) mit Palbociclib: Median [Min; Max]: 19,8 [0; 34,1]; MW (SD): 16,5 (8,6), Dauer der Behandlung mit Placebo: Median [Min; Max]: 13,6 [0,3; 35,2], MW (SD): 13,8 (9,0). KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der Studie PALOMA-1 war die mediane Behandlungsdauer im Palbociclib + Letrozol-Arm etwa doppelt so lang wie im Letrozol-Arm (14 vs. 8 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar (30 vs. 28 Monate). Für die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen gibt es keine Angaben zur Beobachtungsdauer, allerdings wurden diese laut Studienprotokoll nur bis Behandlungsende (Nebenwirkungen + 28 Tage) erhoben. Daraus lässt sich schließen, dass auch die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Palbociclibarm im Median etwa doppelt so lang war wie im Letrozolarm.

Auch in der Studie PALOMA-2 unterscheiden sich die Behandlungsdauern deutlich zwischen den Behandlungsarmen (20 Monate im Palbociclib + Letrozol-Arm vs. 14 Monate im Letrozolarm). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist wiederum in beiden Armen vergleichbar (ca. 23 Monate). Für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen gibt es keine Angaben zur Beobachtungsdauer. Da Morbidität und Nebenwirkungen gemäß Studienprotokoll nur bis Behandlungsende (Nebenwirkungen + 28 Tage) erhoben wurden, lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Palbociclib + Letrozol-Arm im Median etwa 1,5-mal so lang war wie im Letrozolarm.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 13 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
 Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PALOMA-1	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^b	hoch ^c
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: offenes Studiendesign
 b: unverblindete Bewertung der Progression durch die Prüfer führte zu einem hohen Verzerrungspotenzial im Vergleich zu einer verblindeten Einschätzung (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2)
 c: aufgrund der sonstigen Aspekte
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die Studie PALOMA-1 weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist vor allem darin begründet, dass sich die Bewertung der Progression durch die Prüfer deutlich von einer retrospektiv durchgeführten verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung unterschied. Bei der unabhängigen Bewertung wurden im Vergleich zur Bewertung durch die Prüfer 12 % weniger Ereignisse (10 von 83 Patientinnen) im Palbociclib + Letrozol-Arm und 34 % weniger Ereignisse (26 von 77 Patientinnen) im Letrozolarm bestätigt. Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüfer abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt. Weitere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.8.2.4.2. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - Gesundheitszustand über die visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common-Technology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Der pU versucht zusätzlich, den Endpunkt PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben zu validieren. Hierzu legt er in seinem Dossier umfangreiche Daten vor. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch nicht ableiten, dass das PFS ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt (siehe Abschnitte 2.8.2.4.3 und 2.8.2.9.4).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)
PALOMA-1	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	ja
PALOMA-2	ja ^b	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja

a: Endpunkt nicht erhoben
 b: keine Überlebenszeitanalyse des Gesamtüberlebens vorhanden; es liegen nur naive Raten vor
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions;
 FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala;
 vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)
PALOMA-1	H	H ^b	- ^a	- ^a	- ^a	H ^{b,c}	H ^b	H ^{b,c}
PALOMA-2	N	N	- ^a	H ^{c,d}	H ^{c,d}	H ^c	N	H ^c

a: Endpunkt nicht erhoben
 b: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
 c: hoher Anteil potenziell informativer Zensierung
 d: unklarer Anteil fehlender Werte
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

PALOMA-1

In der Studie PALOMA-1 weisen alle patientenrelevanten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist zum einen im hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene begründet (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Zudem liegt für die Endpunkte SUE und schwere UE ein hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen vor (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2). Diese Bewertung weicht für das Gesamtüberleben vom Vorgehen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einstuft. Für die Nebenwirkungen nimmt der pU übergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns an, führt jedoch nicht zusätzlich die potenziell informative Zensierung als Grund an.

Insgesamt weisen die Ergebnisse für den Endpunkt SUE aufgrund der möglicherweise vorzeitigen Therapiebeendigungen und der potenziell informativen Zensierung ein so hohes Verzerrungspotenzial auf, dass sie nicht verwertbar sind. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ist es aufgrund der Effektgröße und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf unwahrscheinlich, dass die potenziell verzerrenden Faktoren den Behandlungseffekt grundsätzlich infrage stellen. Dieser Endpunkt kann daher quantitativ bewertet werden.

PALOMA-2

Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies weicht vom pU ab, der diesen Endpunkt gar nicht bewertet (siehe auch Abschnitt 2.3.2.3).

Für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUE und schwere UE liegt aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist zudem unklar, wie hoch der Anteil fehlender Werte zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten ist (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2). Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle genannten Endpunkte in der Studie PALOMA-2 ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aussagesicherheit in der Gesamtschau

Für die Interpretation der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens von Palbociclib ist die Studie PALOMA-2 führend. Deren Ergebnisse können durch die Studie PALOMA-1 aufgrund ihrer geringen Aussagesicherheit und Stichprobengröße nicht infrage gestellt oder verstärkt werden. Eine Gesamtbetrachtung beider Studien wird nur dann angestellt, wenn in der Studie PALOMA-1 die Effekte so eindeutig sind, dass trotz des hohen Verzerrungspotenzials der jeweilige Effekt nicht infrage steht. Dies gilt nur für den Endpunkt schwere UE.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Palbociclib + Letrozol mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib als initiale endokrine Therapie erhielten, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
PALOMA-1	84	37,5 [28,4; n. e.] 30 (35,7)	81	33,3 [26,4; n. e.] 31 (38,3)	0,81 [0,49; 1,35]; 0,421 ^a
PALOMA-2	444	k. A. 95 (21,4) ^b	222	k. A. 38 (17,1) ^b	RR: 1,25 [0,89; 1,76]; 0,198 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung					
FACT-B (nur PALOMA-2)					
FACT-B ^d (Verminderung um ≥ 7 Punkte)	439 ^e	7,6 [5,6; 11,0] 262 (59,7)	218 ^e	9,2 [5,6; 12,9] 118 (54,1)	1,06 [0,85; 1,31]; 0,601 ^f
FACT-G (Verminderung um ≥ 5 Punkte)	439 ^e	5,5 [3,7; 8,1] 276 (62,9)	218 ^e	5,6 [3,7; 9,3] 130 (59,6)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,919 ^f
BCS (Verminderung um ≥ 2 Punkte)	439 ^e	5,6 [3,9; 7,5] 279 (63,6)	218 ^e	7,5 [5,5; 12,9] 120 (55,0)	1,18 [0,95; 1,46]; 0,121 ^f
TOI (Verminderung um ≥ 5 Punkte)	439 ^e	7,4 [5,6; 11,0] 265 (60,4)	218 ^e	9,2 [3,7; 11,3] 126 (57,8)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,917 ^f
FACT-G Subskalen (Verminderung um ≥ 2 Punkte)					
physisches Wohlbefinden	439 ^e	4,1 [3,7; 5,6] 302 (68,8)	218 ^e	3,7 [2,0; 5,6] 150 (68,8)	0,92 [0,76; 1,12] 0,448 ^f
soziales Wohlbefinden	439 ^e	5,5 [3,7; 6,2] 284 (64,7)	218 ^e	3,7 [1,9; 5,5] 139 (63,8)	0,86 [0,70; 1,06]; 0,173 ^f
emotionales Wohlbefinden	439 ^e	8,5 [6,5; 11,2] 260 (59,2)	218 ^e	11,1 [5,7; 16,7] 120 (55,0)	1,03 [0,83; 1,28]; 0,741 ^f
funktionales Wohlbefinden	439 ^e	5,6 [3,8; 7,6] 284 (64,7)	218 ^e	3,7 [2,6; 7,3] 139 (63,8)	0,91 [0,74; 1,11]; 0,365 ^f
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
PALOMA-1	83	k. A. 83 (100)	77	k. A. 65 (84,4)	–
PALOMA-2	444	k. A. 439 (98,9)	222	k. A. 212 (95,5)	–

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Palbociclib + Letrozol		Letrozol		Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
SUE					
PALOMA-1	83	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (21,7)	77	n. e. [23,7; n. e.] 5 (6,5)	– ^g
PALOMA-2	444	n. e. [n. e.; n. e.] 87 (19,6)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (12,6)	1,63 [1,06; 2,49]; 0,023 ^f
schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
PALOMA-1	83	1,4 [1,0; 2,3] 64 (77,1)	77	n. e. [15,5; n. e.] 16 (20,8)	5,47 [3,15; 9,51]; < 0,001 ^a
PALOMA-2	444	1,0 [1,0; 1,4] 344 (77,5)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	5,50 [4,14; 7,31]; < 0,001 ^f
Gesamt ^h					5,49 [4,26; 7,08]; < 0,001
<i>schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), ohne Laborwerte</i>					
PALOMA-1	83	20,8 [16,0; n. e.] 36 (43,4)	77	n. e. [22,6; n. e.] 15 (19,5)	1,72 [0,94; 3,15]; 0,078 ^a
PALOMA-2	444	n. e. [n. e.; n. e.] 156 (35,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 56 (25,2)	1,47 [1,08; 1,99]; 0,013 ^f
Gesamt ^h					1,52 [1,16; 2,00]; 0,002 ^b
Abbruch wegen UE					
PALOMA-1 (Abbruch jeweils aller Wirkstoffkomponenten) ⁱ	83	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (14,5)	77	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,6)	3,90 [0,86; 17,60]; 0,057 ^a
PALOMA-2					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	444	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (9,2)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (5,4)	1,74 [0,92; 3,32]; 0,087 ^f
Abbruch jeweils aller Wirkstoffkomponenten)	444	k. A. 27 (6,1)	222	k. A. 11 (5,0)	RR: 1,23 [0,62; 2,43]; 0,617 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

<p>a: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie PALOMA-1 (Aufteilung nach Biomarkerstatus); p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Eigene Berechnung; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])</p> <p>d: Der FACT-B-Gesamtscore wird als Summe des allgemeinen Fragebogens FACT-G und der brustkrebspezifischen Subskala BCS berechnet.</p> <p>e: Patientinnen, die mindestens 80 % der Fragen beantwortet haben.</p> <p>f: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach viszeralen Metastasen; p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test</p> <p>g: Ergebnisse nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2)</p> <p>h: Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>i: Keine Patientin hat nur eine der beiden Wirkstoffkomponenten abgebrochen.</p> <p>BCS: Breast Cancer Subscale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität – stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol			Letrozol			Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Ende der Behandlung MW (SD)	
PALOMA-2							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	437	71,3 (21,2)	-3,4 (21,2)	218	72,3 (19,8)	-0,6 (17,9)	-0,18 [-2,29; 1,93]; 0,869
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-B ^c	439	101,5 (19,1)	-4,8 (17,8)	218	103,2 (18,7)	-2,3 (16,6)	-0,33 [-2,63; 1,98]; 0,782
FACT-G	439	77,7 (15,5)	-4,4 (15,4)	218	79,1 (15,4)	-2,8 (13,3)	0,14 [-1,74; 2,03]; 0,883
BCS	439	24,0 (5,6)	-0,7 (5,1)	218	24,2 (5,5)	0,4 (5,3)	-0,64 [-1,29; 0,01]; 0,055
TOI	439	63,4 (13,6)	-3,2 (12,5)	218	64,3 (13,3)	-0,5 (12,5)	-0,80 [-2,40; 0,79]; 0,325
FACT-G Subskalen							
physisches Wohlbefinden	439	21,9 (5,5)	-1,7 (6,1)	218	21,8 (5,4)	-0,4 (5,7)	-0,30 [-0,89; 0,37]; 0,414
soziales Wohlbefinden	439	21,8 (5,9)	-0,5 (5,7)	218	22,2 (5,6)	-0,9 (5,7)	0,10 [-0,56; 0,77]; 0,762
emotionales Wohlbefinden	439	16,3 (4,7)	-1,3 (4,7)	218	16,6 (4,7)	-0,9 (4,9)	0,20 [-0,37; 0,70]; 0,538
funktionales Wohlbefinden	439	17,5 (6,0)	-1,2 (6,2)	218	18,3 (6,0)	-0,5 (5,4)	-0,10 [-0,81; 0,55]; 0,707
<p>a: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Anzahl Patientinnen, bei denen eine Messung zu Behandlungsende vorlag: Palbociclib + Letrozol N = 179 und Letrozol N = 131. Die Werte beim Studienanfang basieren auf anderen Patientenzahlen.</p> <p>b: Effekt, 95 %-KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit einem Intercept Term, den Faktoren Behandlung, Zeit, einem Interaktionsterm Behandlung*Zeit und Baseline als Kovariaten.</p> <p>c: FACT-B und alle Komponenten: Eine positive Änderung zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang bedeutet Verbesserung.</p> <p>BCS: Breast Cancer Subscale; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten zu den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 können in der Gesamtschau für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE maximal Anhaltspunkte, für das Gesamtüberleben, schwere UE und Abbruch wegen

UE maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies begründet sich durch das zum Teil hohe Verzerrungspotenzial für einzelnen Endpunkte in der Studie PALOMA-2 und das insgesamt hohe Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-1 (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Der pU präsentiert zum Gesamtüberleben im Modul 4 A lediglich die Ergebnisse der Studie PALOMA-1. Für die Studie PALOMA-2 lägen die Daten zum Gesamtüberleben nur einem externen Data Monitoring Committee vor, stünden jedoch im Rahmen des Dossiers noch nicht zur Verfügung. Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar. Im Studienbericht finden sich Angaben, wie viele Patientinnen in jedem Behandlungsarm bis zum Datenschnitt verstorben sind. Da die Beobachtungszeit in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich lang war (im Median ca. 23 Monate), kann das relative Risiko als Näherung herangezogen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie PALOMA-1 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Insgesamt zeigt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anhand der Daten zum PFS aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 für das Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet (zur Validierung des PFS als Surrogat für Gesamtüberleben siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Morbidität

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung gegenüber Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-B

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben. Es liegen sowohl Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung als auch Analysen zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn anhand stetiger Daten (MMRM-Analyse) vor. Für keine der beiden Auswertungsarten zeigt sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt sowohl für den FACT-B-Gesamtscore als auch für die Subskalen FACT-G (einschließlich dessen 4 Dimensionen), BCS und TOI. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE

Zum Endpunkt SUE liegen nur aus der Studie PALOMA-2 interpretierbare Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Palbociclib.

Dies weicht zum Teil von der Einschätzung des pU ab, der statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib ableitet.

Schwere UE (UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich sowohl für die Einzelstudien als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol. In der Gesamtschau beider Studien ergibt sich daraus für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Aus Tabelle 29 und Tabelle 30 wird deutlich, dass der beobachtete Effekt in beiden Studien maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt wird. Der Effekt zugunsten von Letrozol bleibt jedoch auch dann erhalten, wenn UE, die lediglich auf Laborparametern beruhen, von der Analyse ausgeschlossen werden. Der pU stellt in Modul 5 solche Auswertungen dar, präsentiert sie jedoch nur in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers und nur für die PALOMA-2-Studie. Eine Abbildung zur Metaanalyse dieser Ergebnisse befindet sich in Anhang C.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Der pU zeigt in Modul 4 A des Dossiers die Anzahl an UE, die zum Abbruch von Palbociclib oder Placebo geführt haben, nicht aber die Anzahl an UE, die zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten führten. Aus dem Studienbericht der Studie PALOMA-1 geht hervor, dass keine Patientin im Palbociclib + Letrozol-Arm der Studie nur eine der beiden Studienmedikationen abgebrochen hat. Somit stimmen die beiden Operationalisierungen für diese Studie miteinander überein. Dies gilt nicht für die Studie PALOMA-2.

Abbruch von allen Wirkstoffkomponenten (Palbociclib + Letrozol bzw. Letrozol)

Für den Endpunkt Abbruch beider Studienmedikationen aufgrund von UE zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Studie PALOMA-1 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch von Palbociclib oder Placebo

Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund der Ergebnisse seiner Metaanalyse einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib ableitet.

Spezifische UE

Für spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die folgenden UE von besonderem Interesse jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib ableitet: Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Fatigue, Stomatitis, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Haarausfall, verminderter Appetit, Infektionen und Influenza. Für das UE verminderte Leukozytenzahl leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Palbociclib ab.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Nordamerika, Europa, andere)
- Ort der Metastasierung (viszeral, ausschließlich Knochen, andere)
- viszerale Metastasen (ja, nein)
- vorangegangene Hormontherapie (ja, nein)
- krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert, ≤ 12 Monate, > 12 Monate)

Nachfolgend werden für alle Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es einen Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine

statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Ausnahmen hiervon sind die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE in der Studie PALOMA-2. Für diese Endpunkte können Subgruppen aufgrund der hohen Aussagesicherheit auch bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation (p-Wert $< 0,2$) betrachtet werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 legt der pU keine Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Subgruppenanalysen des pU für die Studie PALOMA-2 unvollständig, da die Analysen zu Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten fehlen. Somit lassen sich für diese Endpunkte keine potenziellen Effektmodifikatoren bestimmen.

Eine relevante Effektmodifikation (nach obiger Definition) lag nur in der Studie PALOMA-1 für den Faktor Alter beim Endpunkt schwere UE vor. Da für diesen Faktor in der Studie PALOMA-2 kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, wird auf eine Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise und Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von Palbociclib. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Palbociclib vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	37,5 vs. 33,3 Monate ^c 21,4–35,7 % vs. 17,1–38,3 % ^d heterogene Ergebnisse ^e In keiner der 2 relevanten Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt vor.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	Änderung zum Ende der Behandlung gegenüber Studienbeginn: –3,4 (21,2) vs. –0,6 (17,9) MD: –0,18 [–2,29; 1,93] p = 0,869	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B ^f	Zeit bis zur Verschlechterung (Verminderung um ≥ 7 Punkte): 7,6 vs. 9,2 Monate 59,7 % vs. 54,1 % p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	Änderung zum Ende der Behandlung gegenüber Studienbeginn: –4,8 (17,8) vs. –2,3 (16,6) MD: –0,33 [–2,63; 1,98] p = 0,869	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE ^f	Mediane Zeit bis Ereignis: n. e. 19,6 % vs. 12,6 % ^d HR: 1,63 [1,06; 2,49] HR: 0,61 [0,40; 0,94] ^g p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	1,0–1,4 Monate vs. n. e. ⁱ 77,1–77,5 % vs. 20,8–25,2 % ^d HR: 5,49 [4,26; 7,08] HR: 0,18 [0,14; 0,23] ^g p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UE (Abbruch von allen Wirkstoffkomponenten)	Mediane Zeit bis Ereignis: n. e. 6,1–14,5 % vs. 2,6–5,0 % ^d In keiner der 2 relevanten Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt vor.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) ^h	Mediane Zeit bis Ereignis: n. e. 9,2 % vs. 5,4 % HR: 1,74 [0,92; 3,32] p = 0,087	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis liegen nur für die Studie PALOMA-1 vor. d: minimale und maximale Ereignisanteile in den eingeschlossenen Studien e: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich f: Es liegen ausschließlich verwertbare Daten aus der Studie PALOMA-2 vor. g: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens h: Angaben aus der Studie PALOMA-2 von Patientinnen, die nur die Behandlung mit Palbociclib oder Placebo abgebrochen haben, Letrozol aber weiter eingenommen haben. i: minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis in den eingeschlossenen Studien CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 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
–	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUE)
	Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse	

Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen 2 relevante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol.

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

Tabelle 20: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung A1)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<i>für Palbociclib in Kombination mit Letrozol:</i> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <i>für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^b:</i> Zusatznutzen nicht belegt
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. b: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Insgesamt ergibt sich für Palbociclib in Kombination mit Letrozol in der vorliegenden Fragestellung ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen gegenüber Letrozol. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Kombination von Palbociclib mit einem Aromatasehemmer unabhängig vom Menopausenstatus der Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

PALOMA-1

Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(5): 959-956.

Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I 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.

Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 16(1): 25-35.

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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.12.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27.

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.

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; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Pfizer. Study of letrozole with or without palbociclib (PD-0332991) for the first-line treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.07.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00721409>.

Pfizer. Study of letrozole with or without palbociclib (PD-0332991) for the first-line treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.07.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00721409>.

PALOMA-2

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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.12.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27.

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; study A5481008; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

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; study A5481008; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

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): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.10.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01740427>.

2.4 Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 08.09.2016)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 07.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 08.09.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.12.2016)

Der pU identifizierte keine relevante Studie. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Von den 3 vom pU in seinem Dossier dargestellten Studien umfasst nur die Studie PALOMA-3 [4-7] prä- oder perimenopausale Frauen in Erstlinientherapie. Der pU schließt die Studie für die hier betrachtete Fragestellung aber nicht in seine Bewertung des Zusatznutzens ein, sondern nur für die Bewertung des Zusatznutzens bei Frauen in Zweitlinientherapie (Fragestellungen B1 und B2, siehe Abschnitte 2.5 und 2.6). Der Zusatznutzen von Palbociclib für prä- oder perimenopausale Frauen in Erstlinientherapie wird vom pU nicht untersucht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für prä- oder perimenopausale Frauen, die zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben, ist Tamoxifen kombiniert mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (siehe Abschnitt 2.2). Die Patientinnen der Studie PALOMA-3 wurden jedoch im Vergleichsarm ausschließlich mit Fulvestrant behandelt. Die Studie ist somit für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Darüber hinaus erfüllt auch nur eine Teilpopulation der Studie die Einschlusskriterien für die Fragestellung A2. Damit liegen für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Studien vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Studien für die Fragestellung A2 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib als initiale endokrine Therapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem

oder metastasiertem Brustkrebs legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Kombination von Palbociclib mit einem Aromatasehemmer auf Basis der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 unabhängig vom Menopausenstatus der Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Dieses Vorgehen wird vom pU nicht begründet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 08.09.2016)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 07.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 08.09.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.12.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B1 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie PALOMA-3 ist eine doppelblinde RCT, in der Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. In die Studie wurden prä- und postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, sowohl in Erstlinien- als auch in Zweitlinientherapie eingeschlossen.

Alle postmenopausalen Patientinnen im Vergleichsarm der Studie erhielten Fulvestrant in Monotherapie. Fulvestrant ist laut Festlegung des G-BA eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen in Zweitlinientherapie. Allerdings ist Fulvestrant als Monotherapie ausschließlich zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung. Postmenopausale Patientinnen in der Studie PALOMA-3 mussten zum Studieneinschluss aber als vorangegangene Therapie einen Aromatasehemmer erhalten haben, entweder adjuvant oder als Erstlinientherapie für den fortgeschrittenen Brustkrebs. Nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern ist Fulvestrant in Monotherapie jedoch nicht zugelassen [12], wie auch explizit aus einem Bericht der European Medicines Agency (EMA) hervorgeht. Der Hersteller von Fulvestrant hatte im Jahr 2010 eine Zulassungserweiterung beantragt, nach der die Therapie mit Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern möglich sein sollte. Dies wurde von der EMA jedoch negativ beschieden [13]. Entsprechend der Angaben der EMA ist für Patientinnen, die mit einem Aromataseinhibitor vorbehandelt wurden, das

Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig zu beurteilen und die therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend gezeigt.

Zwar gibt der pU an, aufgrund der auf die Behandlung nach Antiöstrogentherapie eingeschränkten Zulassung von Fulvestrant, Subgruppenanalysen für den Faktor vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja / nein), durchzuführen. Jedoch berücksichtigt der pU hierbei nicht nur die letzte vorangegangene Therapie – was sachgerecht gewesen wäre –, sondern alle jemals vorangehenden. In den Studienunterlagen liegen keine nach Menopausenstatus differenzierten Angaben zur letzten vorangegangenen Therapie vor. Jedoch haben schon in der Gesamtpopulation nur 65 (18,7 %) bzw. 30 (17,2 %) eine Antiöstrogenbehandlung als letzte vorangehende Behandlung bekommen. Diese Anteile entsprechen, wie gemäß Einschlusskriterien zu erwarten, ziemlich genau dem Anteil der in der Studie eingeschlossenen prämenopausalen Patientinnen (72 [20,7 %] bzw. 36 [20,7 %]). Nur diese sollten gemäß Einschlusskriterien mit einer Tamoxifentherapie (oder endokrinen Therapie) vorbehandelt sein.

Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind.

In der Konsequenz liegt für die Fragestellung B1 keine relevante Studie vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Studien für die Fragestellung B1 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nicht nach prä- / perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen unterscheidet und für alle Frauen in der vorliegenden Indikation für die Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.6 Fragestellung B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 08.09.2016)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 07.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 08.09.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.12.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B2 die Studie PALOMA-3 ein. Diese wird in Abschnitt 2.5.1 der vorliegenden Nutzenbewertung näher beschrieben. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Der G-BA hat für die Fragestellung B2 als zweckmäßige Vergleichstherapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Alle Patientinnen im Vergleichsarm der Studie PALOMA-3 erhielten jedoch Fulvestrant in Monotherapie (+ Goserelin). Die Festlegung einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen. Diese Wahlfreiheit ist in der Studie PALOMA-3 nicht gegeben. Auch aktuelle Leitlinien zu Brustkrebs geben keine einheitliche Empfehlung für den Einsatz von Fulvestrant in der vorliegenden Therapiesituation [14-16]. Folglich kann eine Eignung von Fulvestrant als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie daraus nicht abgeleitet werden. Zudem gehen aus den Studienunterlagen keine Hinweise hervor, weshalb Fulvestrant nach Maßgabe des Arztes für alle eingeschlossenen Patientinnen die adäquate endokrine Therapie sein könnte (dies wären z. B. Kontraindikationen gegen Aromataseinhibitoren).

Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der prä- oder perimenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt sind.

In der Konsequenz liegt für die Fragestellung B2 keine relevante Studie vor.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Studien für die Fragestellung B2 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nicht nach prä- / perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen unterscheidet und für alle Frauen in der vorliegenden Indikation für die Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib.

Tabelle 21: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<i>für Palbociclib in Kombination mit Letrozol:</i> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <i>für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^f:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten
d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Verwertbare Daten für die Nutzenbewertung liegen ausschließlich für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs vor, die Palbociclib + Letrozol als initiale endokrine Therapie erhalten haben. Für diese Patientinnen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Für alle weiteren Patientinnen der Zielpopulation legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Für diese Patientinnen ist der Zusatznutzen von Palbociclib daher nicht belegt.

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitte 3.1) des Dossiers.

Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses (Fragestellungen A1 und A2)

Für die initiale endokrine Therapie von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs benennt der pU Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er unterscheidet hierbei nicht zwischen postmenopausalen und prä- / perimenopausalen Frauen. Der pU geht davon aus, dass aufgrund der gemäß Zulassung geforderten Begleitbehandlung der prä- / perimenopausalen Patientinnen mit einem LHRH-Agonisten, diese hormonell / biologisch wie auch klinisch einer postmenopausalen Patientin entsprechen.

Dies weicht insofern vom G-BA ab, als dass dieser bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen dem Menopausenstatus der Patientinnen unterscheidet. Für postmenopausale Patientinnen (Fragestellung A1) entspricht die Wahl des pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für prä- / perimenopausale Frauen (Fragestellung A2) wurde hingegen vom G-BA Tamoxifen in Verbindung mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion festgelegt. Da der pU für Fragestellung A2 keine Studien vorlegt, hat dies keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Zweit- und Folgelinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses (Fragestellungen B1 und B2)

Für Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, benennt der pU eine Monotherapie mit Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er unterscheidet hierbei im Gegensatz zum G-BA nicht zwischen postmenopausalen und prä- / perimenopausalen Frauen.

Für postmenopausale Patientinnen (Fragestellung B1) entspricht die Wahl des pU für eine Teilpopulation der Festlegung des G-BA, der neben Fulvestrant noch weitere Optionen anbietet (siehe Tabelle 2). Der pU schränkt (im Gegensatz zum G-BA) die Population, für die Fulvestrant eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist, nicht auf Patientinnen ein, die mit einem Antiöstrogen vorbehandelt waren. Der pU argumentiert hierzu, dass sich kein Unterschied zeige, ob Patientinnen mit einem Antiöstrogen oder einem Aromatasehemmer vorbehandelt waren. Beide hätten denselben Effekt, nämlich die Ausschaltung der Wirkung von Östrogen an einer HR-positiven Tumorzelle. Der Einsatz von Fulvestrant in der Zweit- und Folgelinientherapie sei somit unabhängig davon, ob die Patientinnen mit einem Antiöstrogen oder einem Aromatasehemmer vorbehandelt waren, wissenschaftlich fundiert und lasse sich mit aktuellen Leitlinienempfehlungen vereinbaren.

Der Argumentation des pU, dass die Vorbehandlung der Patientinnen (mit Antiöstrogen oder Aromataseinhibitor) keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Fulvestrant habe, wird nicht gefolgt. 2010 hat die EMA einen Antrag des Herstellers von Fulvestrant auf Zulassungserweiterung für mit Aromataseinhibitor vorbehandelte Patientinnen explizit abgelehnt [13]. Entsprechend der Angaben der EMA ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig zu beurteilen und die therapeutische Wirksamkeit wurde nicht ausreichend gezeigt. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung Fulvestrant nur als zweckmäßige Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen, die mit einem Antiöstrogen vorbehandelt wurden, angesehen.

Für prä- / perimenopausale Frauen hat der G-BA im Gegensatz zum pU eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Der pU begründet die Abweichung damit, dass Fulvestrant aufgrund der vorhandenen Leitlinienempfehlungen eine adäquate Therapie nach Maßgabe des Arztes darstelle [14,15]. Außerdem entsprechen laut Einschätzung des pU prämenopausale, mit einem GnRH-Analogen behandelte Patientinnen hormonell / biologisch einer postmenopausalen Patientin [16-19]. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Wie auch vom pU beschrieben, werden in den aktuellen Leitlinien zu Brustkrebs unterschiedliche Therapien für post- und prämenopausale Patientinnen nach Progress empfohlen [14-16], ebenso wie der G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Menopausenstatus unterscheidet. Zugelassen sind für prä- / perimenopausale Patientinnen weder Fulvestrant noch Aromatasehemmer [9,12,20,21]. In den Leitlinien wird für diese Patientinnen jedoch überwiegend die Ausschaltung der Ovarialfunktion in Kombination mit einem Aromatasehemmer empfohlen [14-16]. Für die Therapie mit Fulvestrant wird in den Leitlinien für diese Therapiesituation keine einheitliche Empfehlung gegeben. Welche Therapie die adäquate Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, muss grundsätzlich patientenindividuell geprüft werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für prä- / perimenopausale Patientinnen in Zweit- und Folgelinientherapie eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die Anwendungsgebiete A und B. Diese umfassen die folgenden Fragestellungen:

- Anwendungsgebiet A: Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs
- Anwendungsgebiet B: Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als endokrinbasierte Therapie bei Frauen, die

zuvor eine endokrine Therapie erhielten, zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Die Fragestellungen des pU sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib nicht ausreichend, da er weder für Indikation A noch Indikation B den Menopausenstatus der Patientinnen berücksichtigt. Die Aufteilung des pU orientiert sich primär am Kombinationspartner von Palbociclib. Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind sowohl die Therapielinie als auch der Menopausenstatus der Patientinnen getrennt zu behandeln. Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt 4 Fragestellungen (siehe Tabelle 2).

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Population

Entsprechend der Formulierung seiner Fragestellungen unterscheidet der pU weder bei der Kombination von Palbociclib mit einem Aromatasehemmer noch bei der Kombination mit Fulvestrant nach dem Menopausenstatus der Patientinnen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für jede der Fragestellungen A1, A2, B1 und B2 sind getrennte Patientenpopulationen zu definieren, die durch die Kombination von Therapielinie (Erst- oder Zweitlinientherapie) und Menopausenstatus (postmenopausal oder prä- / perimenopausal) definiert sind. Es ergeben sich folgende Populationen:

- A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)
- A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)
- B1: postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- oder Folgelinientherapie)
- B2: prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- oder Folgelinientherapie).

Vergleichstherapie

Für Anwendungsgebiet A beschreibt der pU in seiner Fragestellung, dass er für die gesamte Patientenpopulation Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt. Seine Einschlusskriterien fasst er dennoch weiter und schließt alle Studien ein, in denen Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, als Vergleichstherapie eingesetzt wurde.

Diesem Vorgehen wird für Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen) gefolgt, nicht aber für Fragestellung A2 (prä- und perimenopausale Frauen). Hier ist gemäß Festlegung des G-BA Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Für Anwendungsgebiet B wählt der pU Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation. Das entspricht nicht der Festlegung des G-BA. Dieser hat für prä- und perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach vorheriger endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Abschnitt 2.8.1).

Da der pU in seinen Einschlusskriterien jedoch trotzdem eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie für prä- und perimenopausale Patientinnen nach Progress unter endokriner Therapie nennt, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Studienselektion.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Studiendesign und -methodik anhand des CONSORT-Statements darzustellen und gemäß Dossiervorlage die Studien in Anhang 4-E zu beschreiben und Flowcharts für die einzelnen Studien zu erstellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patientenpopulationen der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 anhand folgender Merkmale zu beschreiben: Alter, geografische Region, Ethnie, ECOG-PS, Vorhandensein viszeraler Metastasen, Ort der Metastasierung, krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung, Art der vorangegangenen Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation und vorangegangene Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation. Diese Charakteristika sind

zur Beschreibung der Population adäquat. Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung noch das aktuelle Krankheitsstadium, die Art des Rezidivs und die Lokalisation von Metastasen dargestellt.

Endpunkte

Der pU beabsichtigt, folgende Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen: Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4, sowie weitere UE von besonderem Interesse.

Die abschließende Auswahl der Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Sie wird in Abschnitt 2.8.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Allerdings gibt der pU an, bei extremer Heterogenität und einem p-Wert $\leq 0,02$ einen gemeinsamen Schätzer anzugeben. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In dieser Situation sollte ein gemeinsamer Schätzer nur in Ausnahmefällen und mit einer sinnvollen Begründung angegeben werden.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen bzgl. der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und unerwünschter Ereignisse beschrieben; für unerwünschte Ereignisse außerdem in Abschnitt 4.3.1.3.6 (Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse) für die Studie PALOMA-2. Dem Vorgehen und der Methodik des pU wird nicht gefolgt.

Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese Sensitivitätsanalysen fehlen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird erwähnt, es liegen jedoch keine Sensitivitätsanalysen vor. Das PFS ist in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter Endpunkt, daher werden die zugehörigen Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert. Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse gibt der pU an, andere Effektmaße in Form des relativen Risikos (RR), Odds Ratios (OR) und der Risikodifferenz (RD), im Rahmen von Sensitivitätsanalysen vorzulegen. Es ist unter anderem aufgrund der potenziell informativen Zensierung bei

unterschiedlicher Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen fraglich, ob im vorliegenden Fall diese Maße für eine Sensitivitätsanalyse des Hazard Ratios geeignet sind. Weiterhin gibt der pU bei den Operationalisierungen zu den unerwünschten Ereignissen an, Modelle für rekurrente Ereignisse als Sensitivitätsanalysen zu berechnen. Er beschreibt diese nicht, sondern präsentiert lediglich die Ergebnisse dieser Modelle.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.8.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Da die Studie PALOMA-1 schon auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist, sollten zur Analyse der Subgruppen die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 als Anker dienen, um anschließend die Ergebnisse aus der Studie PALOMA-1 hinzuzuziehen.

Im Falle der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, EQ-5D VAS, schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) und SUE können die für die Gesamtpopulation unterschiedliche Behandlungs- und damit Beobachtungszeit und die potenziell informativen Zensierungen durch Krankheitsprogression, Arztentscheidung und Rückzug der Einverständniserklärung für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein (vergleiche Abschnitt 2.8.2.4.2). Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, EQ-5D VAS, schwere UE, und SUE nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Zur Studie PALOMA-2 legt der pU keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Subgruppenanalysen des pU unvollständig, da die Analysen zu Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten fehlen. Somit lassen sich für diese Endpunkte keine potenziellen Effektmodifikatoren bestimmen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese ergab keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit des Studienpools.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt für die Nutzenbewertung der Kombination von Palbociclib mit Aromatasehemmer die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ein. Beide Studien werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Da sich die Studienpopulationen jeweils aus postmenopausalen Patientinnen zusammensetzen, die noch keine medikamentöse Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben, sind die Studien relevant für Fragestellung A1. Für prä- / perimenopausale Frauen (Fragestellung A2) kann auf Basis dieser Studien keine Aussage zum Zusatznutzen von Palbociclib getroffen werden, auch weil die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Für die Nutzenbewertung der Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant schließt der pU die Studie PALOMA-3 ein [4-7]. Die Studienpopulation setzt sich aus prä- und postmenopausalen Patientinnen zusammen, die endokrin vorbehandelt waren – adjuvant oder für den fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Somit enthält die Studie PALOMA-3 für alle 4 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung eine potenziell relevante Teilpopulation. Da alle Patientinnen in der Studie PALOMA-3 Fulvestrant als Vergleichstherapie erhielten, ist für keine der 4 Fragestellungen in der Studie PALOMA-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt.

- Für postmenopausale Frauen in Erstlinientherapie sind Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für diese Gruppe von Patientinnen (Fragestellung A1) ist die Studie PALOMA-3 daher nicht relevant.
- Für prä- oder perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie (Fragestellung A2) ist Tamoxifen in Kombination mit einer Unterdrückung der Ovarialfunktion die zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher ist die Studie PALOMA-3 auch für die Fragestellung A2 nicht relevant.
- Der pU bearbeitet mit der Studie PALOMA-3 die Fragestellungen B1 und B2. Auch für diese Fragestellungen ist die Studie nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Eine ausführliche Begründung hierzu findet sich in den Abschnitten 2.5.1 und 2.6.1.

Zusammenfassung

Der pU schließt 3 RCT in seine Bewertung des Zusatznutzens ein. Von diesen sind die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 relevant für die Bewertung des Zusatznutzens, und zwar für die Fragestellung A1. Für die Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine relevanten Studien vor.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden werden nur für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (PALOMA-1 und PALOMA-2) beschrieben.

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Patientenpopulation der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind weitgehend ausreichend.

Die Studie PALOMA-1 besteht aus einer einarmigen, nicht randomisierten Phase-I-Teilstudie und einer randomisierten Phase-II-Teilstudie. Die Phase-I-Teilstudie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Die randomisierte Phase-II-Teilstudie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als PALOMA-1 bezeichnet.

Die randomisierte Teilstudie wurde mit Inkrafttreten von Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 01.07.2010 in 2 Kohorten aufgeteilt, die separat randomisiert wurden. Der pU bezeichnet die Kohorten als Teil 1 und Teil 2. Teil 1 umfasste Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Teil 2 umfasst eine Subpopulation von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zudem eine Cyclin-D1(CCND1)-Genamplifikation und / oder einen Verlust des p16-Gens aufwiesen. Diese beiden Kohorten sollten ursprünglich getrennt ausgewertet werden; laut Aussage des pU zeigte eine Interimsanalyse jedoch, dass die klinische Aktivität von Palbociclib + Letrozol unabhängig vom Biomarkerstatus war. Daher wurde die Aufnahme von Patientinnen in Teil 2 gestoppt und die beiden Kohorten gemeinsam ausgewertet (Amendment 7 zum Studienprotokoll). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers, dass die Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 aus seiner Sicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen seien.

Er begründet dies damit, dass die Studienpopulationen die vorgesehene Zielpopulation abdeckten und gleichzeitig deren demografische (Altersverteilung und Ethnie) und krankheitsspezifische (z. B. Anteil viszeraler Metastasen, Lokalisation der Metastasen) Charakteristika erfüllten.

Auch wenn in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 nur postmenopausale Patientinnen eingeschlossen wurden, stelle der Zulassungstext die Bedingung, dass bei prä- und perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden soll. Solcherart behandelte Patientinnen entsprächen hormonell / biologisch einer postmenopausalen Patientin und würden durch die Behandlung funktionell in die Postmenopause überführt. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).

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

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

PALOMA-1

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie PALOMA-1 als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird das Verzerrungspotenzial in der Studie PALOMA-1 als hoch eingestuft. Die Bewertung des pU ist nicht vollständig und unzureichend beschrieben. Der pU gibt lediglich an, dass durch ein offenes Studiendesign, wie in der vorliegenden Studie, bei objektiv gemessenen Endpunkten keine Verzerrung hervorgerufen wird. Es liegen weitere Aspekte vor, die zu einer anderen Einschätzung führen.

In der Studie PALOMA-1 unterschied sich die Bewertung der Progression durch die Prüferärzte deutlich von einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung. Im Palbociclib + Letrozol-Arm diagnostizierten die Prüferärzte bei 41 Patientinnen eine Progression, im Letrozolarm bei 59 Patientinnen. Bei der unabhängigen, verblindeten Bewertung wurde bei 31 Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Arm und bei 33 Patientinnen im Letrozolarm eine Progression diagnostiziert. Der Unterschied lag bei 12 % (10 von 83 Patientinnen) im Palbociclib + Letrozol-Arm und bei 34 % (26 von 77 Patientinnen) im Letrozolarm. Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüferärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dieses Vorgehen zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt.

Zwischen den Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren Ort der Metastasierung und erkrankungsfreies Intervall zur Randomisierung und den Angaben dazu im Case Report Form (CRF) gab es Abweichungen. Das hatte zur Folge, dass diese Faktoren in den beiden Behandlungsarmen nicht mehr balanciert waren. Dadurch befanden sich im Letrozolarm etwa

10 % mehr Patientinnen mit viszeralen Metastasen, während bei ca. 6 % mehr Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Arm Metastasen ausschließlich in Knochen auftraten. Beim erkrankungsfreien Intervall gab es im Palbociclib + Letrozol-Arm einen größeren Anteil von Patientinnen mit einer De-novo-Metastasierung (52 %) im Vergleich mit dem Letrozolarm (46 %). Dafür war der Anteil mit einem Intervall von mehr als 12 Monaten im Palbociclib + Letrozol-Arm kleiner als im Letrozolarm (33 % vs. 41 %). Dies kann zu einer Verzerrung zugunsten der Intervention führen.

Hieraus folgend wird für diese Studie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und damit aller eingeschlossenen Endpunkte für PALOMA-1 als hoch eingestuft.

PALOMA-2

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie PALOMA-2 ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Zusammenfassung und Konsequenz

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials in der Studie PALOMA-1 ist zur Ableitung des Zusatznutzens der Studie PALOMA-2 führend. Eine Gesamtbetrachtung beider Studien wird nur dann angestellt, wenn in der Studie PALOMA-1 die Effekte so eindeutig sind, dass trotz des hohen Verzerrungspotenzials der jeweilige Effekt nicht infrage steht. Dies gilt nur für den Endpunkt schwere UE.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

PALOMA-1

Gesamtüberleben

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Der pU legt für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen in Form von Hazard Ratios vor. Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene unter anderem aufgrund des großen Anteils an möglicherweise vorzeitigen Therapiebeendigungen vor allem im Letrozolarm mit hoch bewertet wurde, gilt dies auch für diesen Endpunkt.

UE

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial übergreifend für alle UE-Endpunkte. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Für diese Endpunkte legt der pU Ereigniszeitanalysen in Form von Hazard Ratios und als Sensitivitätsanalysen Berechnungen der Effektmaße RR, OR und RD vor. Allerdings wird dem pU dahin gehend gefolgt, dass das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) sowie Therapieabbruch wegen UE mit hoch bewertet wird. Zusätzlich zum offenen Studiendesign und der potenziell informativen Zensierung führt auch das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse für den Endpunkt SUE weisen aufgrund der möglicherweise vorzeitigen Therapiebeendigungen und der potenziell informativen Zensierung ein so hohes Verzerrungspotenzial auf, dass sie nicht verwertbar sind.

Beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ist aufgrund des sehr frühen Auftretens der UE im Palbociclib + Letrozol-Arm (mediane Zeit bis zum Auftreten 1,4 Monate) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit und in Anbetracht der Größe des Effekts ein Szenario, in dem die falsche Bewertung von Progression und potenziell informative Zensierungen eine den Effekt verändernde Auswirkung haben könnten, unrealistisch. Daher werden die Ergebnisse für diesen Endpunkt als verwertbar angesehen und dargestellt.

Beim Endpunkt Therapieabbruch wegen UE liegt aufgrund des großen Anteils an möglicherweise vorzeitigen Therapiebeendigungen ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die als Sensitivitätsanalysen vorgelegten Berechnungen des RR, der RD und des OR bei den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) weisen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der zusätzlichen potenziell informativen Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungszeit, die sich von der medianen Behandlungszeit (14 Monate vs. 7 Monate + jeweils 28 Tage) ableitet, ein höheres Verzerrungspotenzial als die Analyse mittels Hazard Ratio auf und liefern daher keine weitere Evidenz.

PALOMA-2

Gesamtüberleben

Der pU liefert für den Endpunkt keine Ergebnisse mit dem Hinweis, dass diese Daten noch nicht ausreichend sicher für eine statistische Bewertung seien. Daher bestimmt er das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Als Effektmaß wird das relative Risiko berechnet, welches aufgrund ähnlicher medianer Beobachtungszeiten der Behandlungsarme für das Gesamtüberleben (23 Monate vs. 22,3 Monate) als adäquat angesehen wird. Das Verzerrungspotenzial wird mit niedrig bewertet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über die Skalen des FACT-B) als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Der pU legt für diese Daten Responderanalysen in Form einer Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sowie MMRM-Analysen vor.

Für den FACT-B und den FACT-G gibt er an, dass er nur Patientinnen evaluiert, die einen Wert zu und einen Wert nach Baseline (aber vor Beendigung der Studie aufwiesen). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Bestimmung der tatsächlich zu erwartenden Rückläufer müssen alle Patientinnen aus der ITT-Population eingeschlossen werden.

Der pU legt den Anteil an Patientinnen mit beantworteten Fragebogen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Dort werden zum einen der Anteil und die Anzahl Patientinnen, die sich in der Studie befinden, angegeben und zum anderen der Anteil und die Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben. Dabei ist nicht ersichtlich, ob die Patientinnen, die eine Frage beantwortet haben, den Fragebogen nach Manual ausreichend beantwortet haben und somit ob von diesen Patientinnen verwertbare Ergebnisse vorliegen. Die Angaben im Studienbericht hierzu unterscheiden sich hierbei von denen, die im Modul 4 vorgelegt werden. Zudem gibt der pU an, nach Ende der Behandlung die Abstände zwischen den Erhebungen zu erhöhen und damit die Häufigkeit der Befragung nach Progression zu reduzieren und die Art der Befragung vom persönlichen Ausfüllen durch die Patientinnen zu einem Telefoninterview zu ändern. Da keine Informationen zu Patientinnen unter Risiko vorliegen und nicht ersichtlich ist, wie viele Patientinnen zu welchem Zeitpunkt nach Behandlungsende geantwortet haben, ist die Rücklaufquote nicht abzuschätzen.

Zudem ist nicht ersichtlich, wann, wie und ob die Messungen zu und nach Behandlungsende in die Analysen eingeflossen sind. Wenn keine Messungen nach Behandlungsende (oder nur in eingeschränktem Maße) in die Analysen eingegangen sind, kann zusätzlich bei unterschiedlicher Beobachtungszeit, die sich von der medianen Behandlungszeit (20 Monate vs. 14 Monate) ableitet, potenziell informative Zensierung vorliegen. Daher wird das Verzerrungspotenzial hoch eingeschätzt.

EQ-5D VAS

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS als niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der pU legt für diese Daten eine MMRM-Analyse vor.

Der pU legt keine Angaben zur Rücklaufquote vor. Da zusätzlich keine Verlaufsdaten zum Gesamtüberleben vorliegen und keine Erhebung nach Ende der Behandlung erfolgte, kann, bei unterschiedlicher Beobachtungszeit, die sich von der medianen Behandlungszeit (20 Monate vs. 14 Monate) ableitet, potenziell informative Zensierung vorliegen. Daher wird das Verzerrungspotenzial hoch eingeschätzt.

UE

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial übergreifend für alle UE-Endpunkte. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Er präsentiert Ereigniszeitanalysen mittels Hazard Ratio und die Effektmaße RR, RD, OR sowie Analysen für rekurrente Ereignisse nach Andersen-Gill, und stratifizierte und unstratifizierte Analysen nach Prentice-Williams-Peterson.

Bei dem Endpunkt SUE liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungszeit, die sich von der medianen Behandlungszeit (20 Monate vs. 14 Monate) plus 28 Tage ableitet, vor. Es lässt sich nicht

einschätzen, wie sich diese Zensierung auswirkt und in welche Richtung die Ergebnisse verzerrt sind.

Bei Endpunkt Therapieabbruch wegen UE liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, da potenziell informative Zensierungen keinen Einfluss bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts haben.

Bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Allerdings ist aufgrund des sehr frühen Auftretens der UE im Palbociclib + Letrozol-Arm (mediane Zeit bis zum Auftreten 1,0 Monate) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit und in Anbetracht der Größe des Effekts ein Szenario, in dem informative Zensierungen einen Effekt verändernde Auswirkung haben könnten, unrealistisch. Daher wird die Ergebnissicherheit nicht herabgesetzt. Es ist somit von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Die Aussagesicherheit für den Endpunkt schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) wurde daher trotz des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.3.2.3) als hoch eingestuft. Daher ist für diesen Endpunkt maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

Die als Sensitivitätsanalysen vorgelegten Berechnungen des RR, der RD und des ORs bei den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) weisen aufgrund der potenziell informativen Zensierung bei unterschiedlicher Beobachtungszeit, die sich von der medianen Behandlungszeit (20 Monate vs. 14 Monate + jeweils 28 Tage) ableitet, ein höheres Verzerrungspotenzial als die Analyse mittels Hazard Ratio auf und liefern daher keine weitere Evidenz.

Rekurrente Ereignisse

Der pU legt für die Bewertung der Endpunkte SUE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 Analysen zu rekurrenten Ereignissen vor. Er nutzt Analysen nach Andersen-Gill und stratifizierte und unstratifizierte Analysen nach Prentice-Williams-Peterson, begründet deren Einsatz jedoch nicht. Es ist nicht ersichtlich, welche Fragestellung diese Analyse bearbeiten soll. Er beschreibt diese Analysen nur unzureichend, da er keine Angaben zu den Faktoren in den jeweiligen Modellen macht und nicht auf die unterschiedlichen Voraussetzungen und Annahmen dieser Verfahren eingeht. Zudem stellt er sie nur ergänzend dar. Die Analysen sind nicht interpretierbar und werden daher nicht herangezogen.

2.8.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Der pU zeigt in Modul 4 A keine Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-2, da diese zum Zeitpunkt des Datenschnitts, auf dem die Auswertungen für das Dossier beruhen, noch nicht vorlägen. Er beschreibt, dass die Daten zwar einem externen Data Monitoring Committee vorgelegt wurden, im Rahmen des Dossiers jedoch nicht zur Verfügung stünden. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Das Dossier ist mit Bezug auf das Gesamtüberleben inhaltlich unvollständig.

Da dem Studienbericht der Studie PALOMA-2 jedoch zu entnehmen ist, wie viele Patientinnen bis zum Datenschnitt verstorben sind und die Beobachtungszeit in den Behandlungsrmen vergleichbar ist, werden diese Fallzahlen in Tabelle 16 dargestellt und das relative Risiko zur näherungsweisen Abschätzung des Effekts berechnet. Für die Studie PALOMA-1 liegen Überlebenszeitanalysen zum Gesamtüberleben vor.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

PFS als patientenrelevanter Endpunkt

Der Endpunkt PFS war in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.0 (in PALOMA-1) oder 1.1 (in PALOMA-2) [22] oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Der pU sieht das PFS aus mehreren Gründen als unmittelbar patientenrelevant an. Zum einen verlaufe die Erkrankung beim fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs oft lange Zeit symptomfrei und indolent, sodass ein Progress nicht anhand einer klassischen Leitsymptomatik festgestellt werden könne. Er führt weiter aus, dass ein Progress der Erkrankung ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik führe, die die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen könne. Auch habe der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin. Zudem stelle die Angst vor dem Progress eine erhebliche Belastung dar, die sich direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirke. Der pU zitiert hierzu eine Reihe von Studien, um diesen Zusammenhang zu belegen [23-28]. Des Weiteren beschreibt der pU „methodische Aspekte“, wie zum Beispiel, dass PFS schneller erreicht würde als das Gesamtüberleben und nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst würde. In diesem Zusammenhang führt der pU aus, welchen Stellenwert PFS heute in

Zulassungsstudien habe und wie die EMA das PFS bewerte. Er verweist unter anderem darauf, dass die EMA eine Verlängerung des PFS als per se klinisch relevant ansehe [29].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zum einen erfolgt die Beurteilung der Progression nach RECIST ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patientinnen wahrnehmbare Symptomatik. Allein deshalb ist der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Zum anderen beschreibt der pU die Patientenrelevanz des PFS als Surrogat für Symptomprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die vom pU unsystematisch zitierten Quellen sind nicht geeignet, die Validität des PFS als Surrogat für diese Endpunkte zu belegen. Lediglich eine dieser Quellen beschreibt eine Studie zum Zusammenhang von Krankheitsprogression und patientenberichteten Endpunkten [28]. Allerdings handelt es sich dabei lediglich um eine retrospektive Registerstudie, mit Patientinnen, für die der Schweregrad von Symptomen anhand der Patient-Care-Monitor-Skala bekannt war. Darüber hinaus wurde zumindest in der Studie PALOMA-2 die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen direkt erhoben. Die Ergebnisse zum PFS und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in der PALOMA-2-Studie jedoch nicht konsistent: Trotz Unterschieden im PFS zeigt sich kein Vorteil für Palbociclib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Lebensqualität mittels des FACT-B-Fragebogens auch über das Behandlungsende und damit über die Progression der Erkrankung hinaus beobachtet werden sollte. Ob und wie diese Daten in die Analysen eingingen ist allerdings unklar.

PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben

Zusätzlich zur Betrachtung des PFS als Zielgröße der Morbidität stuft der pU diesen Endpunkt als ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben ein. Als Begründung präsentiert der pU im Dossier (Modul 4 A und 4 B) die Ergebnisse einer von ihm durchgeführten Validierungsanalyse. Diese Analyse weist allerdings die Validität des Surrogats nicht nach. Eine ausführliche Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse dieser Untersuchung ist Abschnitt 2.8.2.9.4 zu entnehmen.

- Modified Brief Pain Inventory – Short Form (mBPI-sf): nicht eingeschlossen

In der Studie PALOMA-1 wurde die Schmerzbelastung der Patientinnen mittels des mBPI-sf-Fragebogens erhoben. Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in seine Nutzenbewertung ein und macht in Modul 4 A auch keine Angaben dazu.

Das verwendete Instrument ist eine modifizierte Version des Brief-Pain-Inventory-Short-Form(BPI-sf)-Fragebogens, die in dieser Form nicht mit der ursprünglich validierten Version übereinstimmt. Der pU begründet die Verwendung dieser vom Original abweichenden Version nicht. Im Studienbericht der PALOMA-1-Studie liegen zum mBPI-sf darüber hinaus keine verwertbaren Analysen vor, die die unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den

Studienarmen berücksichtigen. Eine Tendenz zugunsten der Intervention oder der Vergleichstherapie ist in den zur Verfügung stehenden Daten nicht erkennbar.

- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der pU sieht den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevant an, da die infrage kommenden Wirkstoffe eine ausgeprägte Toxizität und im Vergleich zu einer endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen hätten. Zudem sei die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen belastet. Sie stehe außerdem in engem inhaltlichem Bezug zu dem PFS und sei diejenige Konsequenz einer Progression, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen habe. Der pU führt außerdem an, dass der G-BA den Beginn einer Folgetherapie als patientenrelevanten Endpunkt eingestuft habe [30].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Wenn eine Chemotherapie Folgen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hat, muss zur Abschätzung dieser Folgen die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit geeigneten Instrumenten über den Zeitpunkt der Progression hinaus erhoben werden. Dies sollte in der Studie PALOMA-2 mittels des FACT-B-Fragebogens erfolgen. In der vom pU zitierten Nutzenbewertung des G-BA zu einem Orphan Drug beschreibt auch der G-BA, dass der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung aus verschiedenen Gründen nicht als valider Endpunkt angesehen werden kann.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der in der Studie eingesetzte Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine VAS [31]. Auf der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der pU schließt die VAS des EQ-5D-Fragebogens als Maß für Veränderungen in der Symptomatik der Patientinnen ein. Der EQ-5D wurde nur in der Studie PALOMA-2 eingesetzt. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers MMRM-Analysen zu Veränderungen im Studienverlauf vor. Responderanalysen zur Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustands erfolgten in der Studie nicht und werden vom pU auch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht unternommen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-B: eingeschlossen

Der FACT-B ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs. Der Fragebogen setzt sich aus den 4 generischen Subskalen des FACT-G (körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden) und einer brustkrebsspezifischen Subskala (BCS) zusammen. Zudem kann aus den Subscores für

körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und der BCS die TOI-Subskala berechnet werden.

Der FACT-B ist in der 3. Version validiert [32]. In der Studie PALOMA-2 wurde die 4. Version verwendet. In dieser Version können die generischen Subskalen durch die 4. Version des FACT-G als validiert angesehen werden [33]. Die krankheitsspezifische Subskala wurde in der 4. Version im Vergleich zur validierten 3. Version durch eine zusätzliche Frage ergänzt. Diese zusätzliche Frage geht aber laut Angaben des pU in der vorliegenden Auswertung, wie auch im Scoring Manual empfohlen [34], nicht in die Auswertung des FACT-B ein. Die eingesetzte 4. Version des FACT-B in der vorliegenden Auswertung wird daher als validiert angesehen.

Der pU bewertet in Modul 4 A den FACT-B-Gesamtscore, den FACT-G-Score, den brustkrebspezifischen BCS-Score, die Scores der 4 Subskalen des FACT-G sowie den TOI-Score. Er legt sowohl Analysen der stetigen Daten (MMRM-Analysen) als auch Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation wird eher von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen. Aus diesem Grund wird die Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend angesehen.

Für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU sowohl für den FACT-B-Gesamtscore als auch für alle Subskalen eine Minimum important Difference (MID) fest. Laut den Angaben in der Literatur [35,36] beträgt die MID für den FACT-B 7 bis 8 Punkte, für den FACT-G 5 bis 6 Punkte, für den TOI 5 bis 6 Punkte und für die BCS und die 4 Domänen des FACT-G jeweils 2 bis 3 Punkte. Der pU verwendet jeweils den kleineren dieser Werte als MID für seine Analyse. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4: eingeschlossen

Der pU begründet nicht, warum er keine Überlebenszeitanalysen für UE CTCAE-Grad ≥ 3 vorlegt. Ersatzweise werden die Überlebenszeitanalysen zu schweren UE CTCAE-Grad 3 oder 4 herangezogen.

- Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE: eingeschlossen.

Der pU hat in den Studienberichten zu den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sowohl die Therapieabbrüche von Palbociclib oder Placebo als auch die Therapieabbrüche von Letrozol ausgewertet. Laut dem Studienbericht von PALOMA-2 konnte beim Absetzen von Palbociclib die Behandlung mit Letrozol weitergeführt werden, bei einem Abbruch von Letrozol jedoch nicht die Behandlung mit Palbociclib. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Patientinnen, die die Behandlung von Letrozol abgebrochen haben, beide Wirkstoffe abgesetzt hatten. Für die Studie PALOMA-1 liegen hierzu keine Informationen vor, allerdings geht aus den Studienergebnissen hervor, dass alle Patientinnen, die die Behandlung mit Palbociclib abgebrochen haben, beide Wirkstoffkomponenten abgesetzt haben (siehe Tabelle 16).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden beide Abbruchraten dargestellt.

- UE von besonderem Interesse (gemäß Fachinformation von Palbociclib und zweckmäßiger Vergleichstherapie) und häufigste UE (bei $\geq 10\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme): nicht eingeschlossen

Der pU schließt eine Reihe von UE in seine Bewertung ein, die nach seinen Angaben gemäß den Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol von besonderem Interesse sind oder die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen in einem der Behandlungsarme der Studien auftraten. Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt. Ein Vergleich der Auflistung in Modul 4A mit den Studienunterlagen zeigt, dass sowohl aus der Studie PALOMA-1 als auch aus der Studie PALOMA-2 nicht alle Ereignisse ausgewählt wurden, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen auftraten (siehe Anhang A). Die Auswahl des pU ist somit unvollständig und beschränkt sich darüber hinaus nur auf UE allgemein. Für Abbruch wegen UE, schwere UE und SUE trifft der pU eine solche Auswahl nicht.

Aufgrund der in beiden Studien stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten erlauben nur Effektmaße aus Überlebenszeitanalysen, die die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, eine Interpretation der Ergebnisse. Diese liegen jedoch nur für die vom pU in Modul 4 A ausgewertete Auswahl von UE vor. Daher wird zu spezifischen UE in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aussage getroffen.

Im Anhang A werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme auftraten, sowie alle SUE, Abbrüche wegen UE und alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ in der Studie PALOMA-1 und mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in der Studie PALOMA-2 (Tabelle 25 bis Tabelle 32).

- Spezifische UE, die zum Therapieabbruch führten: eingeschlossen

UE, die zum Therapieabbruch führen, können nur einmal und unter Behandlung auftreten. Daher kann für solche Ereignisse trotz abweichender Beobachtungszeiten aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauer das relative Risiko als Effektschätzer herangezogen werden. Es werden UE betrachtet, die zum Therapieabbruch von allen Wirkstoffkomponenten

(Palbociclib und Letrozol) führten, und die in wenigstens 1 % beziehungsweise 2 % der Patientinnen eines Studienarms auftreten (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32). Für den Einschluss spezifischer UE, die zum Therapieabbruch führten, sind die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 führend. Dort zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für derartige UE.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Nordamerika, Europa, andere)
- Ort der Metastasierung (viszeral, ausschließlich Knochen, andere)
- viszerale Metastasen (ja, nein)
- vorangegangene Hormontherapie (ja, nein)
- krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert, ≤ 12 Monate, > 12 Monate)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren (abgesehen von Alter und Region) in mindestens einer der beiden Studien Stratifizierungsfaktor und für den Endpunkt PFS prädefiniert. Die Operationalisierung der Subgruppenmerkmale unterschied sich zum Teil zwischen den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2. So wurde zum Ort der Metastasierung in der Studie PALOMA-1 zwischen viszeralen Metastasen, Knochenmetastasen und anderen nicht viszeralen Metastasen unterschieden, in der Studie PALOMA-2 lediglich nach dem Vorhandensein oder Fehlen viszeraler Metastasen. In der Betrachtung des krankheitsfreien Intervalls vor Therapiebeginn wurden in der Studie PALOMA-1 die Kategorien de novo metastasiert und ≤ 12 Monate zu einer Subgruppe zusammengefasst. In der Studie PALOMA-2 wurde außer den Regionen Europa und Nordamerika auch die Region Asien / Pazifik betrachtet, in der Studie PALOMA-1 hingegen nur die Sammelkategorie „andere“. Ob die Patientinnen vor Studienbeginn bereits eine hormonelle Therapie erhalten hatten, wurde nur in der Studie PALOMA-2 im Rahmen der Subgruppenanalyse untersucht.

Für die Nutzenbewertung weitet der pU die Untersuchung der Effektmodifikatoren auf alle Endpunkte aus. Außerdem vereinheitlicht der pU die Definitionen der Subgruppen für die Effektmodifikatoren Alter, Region, viszerale Metastasen, Ort der Metastasierung, krankheitsfreies Intervall und Art der vorangegangenen Krebstherapie über beide Studien. Die oben genannten Subgruppenanalysen liegen daher für beide Studien vor. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Darüber hinaus schließt der pU den ECOG-PS der Patientinnen als Maß des Allgemeinzustands ein. Er differenziert hierbei nach Stadium 0 und ≥ 1. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der Unterschied im Allgemeinzustand zwischen Stadium 0 und 1 wird als

nicht aussagekräftig genug angesehen, um eine nach Subgruppen differenzierte Bewertung zu ermöglichen. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch den Faktor ECOG-PS verzichtet.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers. Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Palbociclib + Letrozol 2 RCT ein: die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2. Beide Studien ordnet der pU der Evidenzstufe 1b zu und beurteilt sie auf Studienebene als niedrig verzerrt. Aufgrund des offenen Studiendesigns der PALOMA-1-Studie bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte PFS und UE als hoch, für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig. Für die Studie PALOMA-2 geht der pU für alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie PALOMA-1 ist aus verschiedenen Gründen bereits auf Studienebene potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2). Somit sind auch alle Endpunkte (einschließlich Gesamtüberleben) dieser Studie potenziell hoch verzerrt. Auch in der PALOMA-2-Studie haben alle Endpunkte – bis auf Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE – ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2). Der pU beschreibt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden könne, da der Endpunkt nur für die Studie PALOMA-1 vorliege. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der Studie PALOMA-2 sind zumindest die naiven Raten der Todesfälle zu entnehmen. Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungszeit in den Studienarmen kann für das Gesamtüberleben ein interpretierbares relatives Risiko berechnet werden (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Auch für die Endpunkte PFS, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität könne entsprechend der Angaben des pU maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Bei Endpunkten, bei denen andere Effektmaße als das Hazard Ratio herangezogen werden müssen, und dadurch von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen würde, könne maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Vielmehr müssen die einzelnen Endpunkte hinsichtlich ihrer Aussagekraft differenziert betrachtet werden. Auch für Endpunkte, die über Überlebenszeitanalysen ausgewertet werden, können verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen. Für diese Endpunkte können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2).

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten zur Studie PALOMA-3 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.6.1) und werden daher nicht kommentiert.

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beurteilt den Zusatznutzen von Palbociclib jeweils für die Kombination mit Letrozol (Modul 4 A) und für die Kombination mit Fulvestrant (Modul 4 B). Für beide Kombinationen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Für die Kombinationstherapie Palbociclib + Letrozol schließt der pU die beiden Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ein. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellung A1 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben beansprucht der pU aus diesen Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diesen Zusatznutzen leitet er aus den Ergebnissen für das PFS ab. Den Zusammenhang beider Endpunkte untersucht der pU im Rahmen einer Surrogatvalidierung für die betrachtete Indikation. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das PFS wird nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist daher nicht belegt.

Des Weiteren leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt PFS und einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis

zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ab. Beide Endpunkte sind jedoch nicht patientenrelevant (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Der Aussage, dass bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ableitung eines geringen Zusatznutzens begründen würden, kann somit nicht gefolgt werden. Ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 nicht belegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse verbleiben nur Anhaltspunkte für bzw. Hinweise auf einen höheren Schaden von Palbociclib, und zwar für die Endpunkte Gesamtrate SUE und Gesamtrate schwere UE. Der pU leitet zudem für Therapieabbrüche aufgrund von UE und mehrere spezifische UE Anhaltspunkte für oder Hinweise auf einen geringeren Nutzen ab.

Der Aussage des pU, dass der geringere Nutzen in der Kategorie unerwünschte Ereignisse auf Resultaten basiere, die sehr gut handhabbar seien und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Profil von Palbociclib + Letrozol, wird nicht gefolgt. Insgesamt ergibt sich auf Basis der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.7).

Entgegen des Vorgehens des pU können die beiden Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens für die Fragestellung A2 herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.1). Da für diese Fragestellung keine relevanten Studien vorliegen, ist ein Zusatznutzen für diese Fragestellung nicht belegt.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen, den er auf Basis der Studie PALOMA-3 ableitet, wird nicht geteilt, da die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.6.1).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.7 dargestellt.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

In Abschnitt 4.5.3 des Dossiers wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Allerdings beschreibt der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1 des Dossiers, dass für die Studie PALOMA-2 Daten zum Gesamtüberleben im Rahmen des Dossiers noch nicht zur Verfügung stünden, jedoch einem externen Data Monitoring Committee vorgelegt worden seien. Nähere Angaben hierzu finden sich in Abschnitt 2.8.2.4.3.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU beschreibt, dass in den von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien noch keine tragfähigen statistischen Aussagen zum Gesamtüberleben getroffen werden könnten. Grund hierfür sei die unreife Datenlage. In den Studien sei bisher erst eine geringe Anzahl von Ereignissen eingetreten bzw. wurde die für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifizierte Anzahl an Todesfällen noch nicht erreicht.

Der pU beabsichtigt, mittels einer korrelationsbasierten Methodik den Endpunkt PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben soll mithilfe einer STE-Analyse aus dem Effektschätzer für das PFS abgeleitet werden.

Diese Methode ist grundsätzlich für die Surrogatvalidierung geeignet. Das Vorgehen des pU zeigt jedoch zum einen Fehler in der Informationsbeschaffung, deren Auswirkungen auf das Ergebnis der Validierung nicht abschätzbar sind. Zum anderen ist die Selektion der Studien durch den pU nicht adäquat. Erstens schließt der pU Studien mit Vergleichen zweier Monotherapien ein, was nicht der Therapiestrategie unter Einsatz von Palbociclib entspricht. Zweitens zieht der pU Studien heran, in denen anstelle des Endpunkts PFS der Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP) betrachtet wird. Drittens hat der pU Studien mit Palbociclib ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht, da der pU keine wirkstoffbezogene Validierung für Palbociclib durchführt, sondern eine Validierung im Indikationsgebiet. Des Weiteren ist die Durchführung der Methodik zur Übertragung der Effektgröße des Surrogats auf den Effekt für den patientenrelevanten Endpunkt fehlerhaft. Dadurch wird der STE überschätzt.

Wird ein entsprechend angepasster Studienpool zur Surrogatvalidierung herangezogen, ist keine ausreichend große Korrelation erkennbar und ein STE lässt sich nicht bestimmen. In der Konsequenz stellt PFS im vorliegenden Fall kein valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Methodische Aspekte der Surrogatvalidierung

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [37].

Der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat PFS bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird seitens des pU mittels korrelationsbasierter Methoden und dem Surrogate-Threshold-Effect(STE)-Ansatz untersucht.

Für die Validierung und Bewertung des Surrogats führt der pU eine Metaregression mit zufälligen Effekten und einer Gewichtung anhand des Standardfehlers des Surrogats unter Verwendung der Methode nach DerSimonian und Laird durch. Dazu nutzt er die aggregierten Daten aus mehreren Studien, die er durch eine bibliografische Recherche identifizierte.

Die Robustheit der Ergebnisse wird durch Sensitivitätsanalysen, bei denen die Berechnung des STE für verschiedene Sets derselben Studien durchgeführt wurde, geprüft.

Das Vorgehen des pU, anhand einer korrelationsbasierten Methodik eine Surrogatvalidierung durchzuführen und anschließend Effekte mittels des STE-Ansatzes abzuleiten, ist für diese Fragestellung grundsätzlich geeignet. Das konkrete Vorgehen des pU ist jedoch aus mehreren Gründen ungeeignet.

Nachfolgend wird das vom pU durchgeführte Validierungsverfahren kommentiert.

Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Der pU schließt RCT in seine Validierung ein, in denen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen wurden, wobei die Behandlung in den Studien eine Erstlinien- oder Folgelinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium sein konnte. Falls der HER2-Status nicht berichtet wurde, nimmt der pU an, dass bei HR-positiven Patientinnen der Anteil HER2-Negativer bei 81,9 % liegt. Diese Einschätzung beruht auf einer Auswertung von Daten des Tumorregisters München [38]. Wenn keine Angaben zum HR-Status vorliegen, geht der pU davon aus, dass ca. 64,5 % der Patientinnen HR-positiv und HER2-negativ waren. Studien wurden dann

eingeschlossen, wenn insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass die Studienpopulation zu ca. 80 % der Zielpopulation entspricht. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Intervention und Komparator

Ein Studienarm der eingeschlossenen Studien sollte Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen, Anastrozol oder Exemestan enthalten. Als Komparator konnte jede medikamentöse Therapie in Mono- oder Kombinationstherapie dienen.

Der pU hat Studien mit Palbociclib grundsätzlich aus dem Studienpool für die Surrogatvalidierung ausgeschlossen. Da die STE-Methode vorsehe, die Ergebnisse des PFS der relevanten Palbociclib-Studien mit dem Ergebnis des STE in Relation zu setzen, könnten Palbociclib-Studien selbst nicht für die Berechnung des STE verwendet werden. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Ausschluss von Studien zu Palbociclib ist aus folgendem Grund nicht sachgerecht:

Palbociclib ist von seinem Wirkmechanismus her ein CDK4/6-Inhibitor. Dies trifft jedoch auf keinen der Wirkstoffe in der Surrogatvalidierung des pU zu. Somit ist mit dem Studienpool des pU eine wirkstoffgruppenbezogene Validierung für Palbociclib nicht möglich. Vielmehr stellt die Analyse des pU den Versuch einer Validierung von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bezogen auf das betrachtete Indikationsgebiet (endokrine [Kombinations-]Therapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs) dar. Dies entspricht auch der Darstellung des pU in Modul 4. Vor diesem Hintergrund sind die Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 in die Validierung einzubeziehen, da ohne sie nicht alle bekannten Effekte zu PFS und Gesamtüberleben für endokrine Kombinationstherapien in die Validierung eingehen. Die Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, sind im nachfolgenden Absatz zum Studienpool beschrieben.

Aufgrund der Einschlusskriterien des pU werden von ihm sowohl Studien eingeschlossen, die Monotherapien miteinander vergleichen, ebenso wie solche Studien, die eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie vergleichen. Palbociclib ist ausschließlich in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zugelassen. Dies ist in den 3 Studien, die der pU für die Nutzenbewertung von Palbociclib einschließt, auch umgesetzt. In diesen Studien wird entweder Palbociclib + Letrozol mit Letrozol verglichen (Studien PALOMA-1 und PALOMA-2) oder Palbociclib + Fulvestrant mit Fulvestrant (Studie PALOMA-3). Sie untersuchen folglich eine durch einen weiteren Wirkstoff (hier Palbociclib) verstärkte endokrine Therapie mit derselben endokrinen Therapie als Monotherapie. Diese Art von Vergleich ist daher für eine ausreichende Ähnlichkeit auch für Studien erforderlich, die zur Surrogatvalidierung dienen sollen. Daraus folgt, dass Studien, in denen lediglich zwei Monotherapien verglichen werden, für die Surrogatvalidierung nicht relevant sind.

Endpunkte

Der pU schließt nur Studien ein, bei denen einerseits das Gesamtüberleben und andererseits entweder das PFS oder die Zeit bis zur Progression (TTP) oder ein Endpunkt mit einer

ähnlichen Operationalisierung wie PFS erhoben wurde. PFS und TTP mussten anhand der RECIST-Kriterien bewertet worden sein. Da in der Operationalisierung des PFS auch der Tod als Ereignis eingegangen ist, in der des TTP allerdings nicht, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht. TTP kann nicht als äquivalent zum PFS angesehen werden. Studien, in denen nur TTP, aber nicht PFS untersucht wurde, können daher nicht für die Surrogatvalidierung herangezogen werden.

Voraussetzung für den Einschluss von Studien war, dass sowohl Gesamtüberleben als auch PFS (oder TTP) mit Hazard Ratio und zugehörigem KI oder Standardfehler berichtet wurden. Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll, da bei vergleichbarer Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen auch das relative Risiko als Näherung herangezogen werden kann.

Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung von RCT für die Validierung des Surrogatendpunkts PFS für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben hat der pU eine bibliografische Recherche nach Studien durchgeführt, in denen eine endokrine Therapie mit Letrozol, Fulvestrant, Tamoxifen, Anastrozol oder Exemestan mit anderen medikamentösen Therapien verglichen wurde. Außerdem gibt der pU an, Metaanalysen und systematische Übersichten auf weitere relevante RCT geprüft zu haben.

Die bibliografische Recherche des pU zur Identifizierung von RCT für eine STE-Analyse ist bezogen auf seine Einschlusskriterien geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU berücksichtigt jedoch nicht Palbociclib in seiner Recherche. Der pU führt jedoch keine Suche in Studienregistern durch. Die Vollständigkeit des Studienpools ist damit nicht sichergestellt.

Studienselektion

Eine Überprüfung der vom pU identifizierten Publikationen zeigte, dass die Studienselektion technische Mängel aufweist. So hat der pU z.B. die Studie Osborne 2002 [39] ausgeschlossen, weil es zu dieser Studie nur eine Publikation gebe, in der nur einer der beiden relevanten Endpunkte berichtet werde. Tatsächlich existieren zu dieser Studie 5 weitere Publikationen [40-44], die der pU auch über die Suche identifiziert, aber nicht korrekt zuordnet. Daraus ergeben sich allerdings keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools, da in der Studie das PFS nicht nach RECIST-Kriterien bewertet wurde, und die Studie gemäß Einschlusskriterien des pU aus diesem Grund nicht relevant ist.

Eine eigene orientierende Recherche in Studienregistern zeigt, dass über den Studienpool des pU hinaus zumindest eine weitere Studie vorliegt, die ins Anwendungsgebiet fällt und für die zumindest naive Raten für das Gesamtüberleben und Hazard Ratios für das PFS vorliegen [45,46].

Die Auswirkungen der Fehler in der Studienselektion des pU und der fehlenden Suche in Studienregistern auf die Ergebnisse der Surrogatvalidierung können nicht abschließend beurteilt werden.

Verzerrungspotenzial

Bei der Studienselektion bestimmt der pU für seine Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe Tabelle M 4-103 im Dossier). Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Bei einigen der Studien waren die Randomisierung und / oder die Zuteilung zu den Gruppen unklar. Darauf geht der pU im Weiteren nicht ein. Zudem wären Sensitivitätsanalysen, die das Verzerrungspotenzial der Studien auf Endpunktebene berücksichtigen, erforderlich gewesen.

Studienpool

Der Studienpool des pU zur Surrogatvalidierung umfasst 15 RCT. Die Indikation des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist in allen Studien abgebildet. In allen Studien liegen Überlebenszeitanalysen zum Gesamtüberleben und zu PFS oder TTP vor.

Die in den Studien untersuchten Therapievergleiche sind aufgrund der gewählten Einschlusskriterien (siehe auch Kommentar im Abschnitt Einschlusskriterien) sehr heterogen. In allen Studien werden zwar endokrine Therapieansätze miteinander verglichen, jedoch in unterschiedlichen Ausprägungen. In 4 Studien werden jeweils Monotherapien miteinander verglichen. Diese Studien sind für die vorliegende Surrogatvalidierung nicht relevant.

Die anderen 11 Studien vergleichen – entsprechend des Therapieansatzes von Palbociclib – eine endokrine Therapie, die mit einem anderen Wirkstoff kombiniert wird, mit demselben endokrinen Wirkstoff in Monotherapie.

Der pU untersucht diesen Studienpool allerdings in einer Sensitivitätsanalyse. Dort wurde die Berechnung des STE in den 11 Studien, die eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen hatten, und den 4 Studien, die reine Monotherapievergleiche darstellten, separat durchgeführt (Setting 4 des pU in Modul 4).

Darüber hinaus:

- fehlen im Studienpool des pU – wie im Abschnitt Einschlusskriterien beschrieben – die Studien zu Palbociclib (PALOMA-1 bis PALOMA-3),
- untersuchen 2 der oben genannten 11 Studien des pU TTP statt PFS. Diese Studien sind nicht für eine Validierung von PFS geeignet (siehe ebenfalls Abschnitt Einschlusskriterien).

Methodischer Ansatz

Als methodischen Ansatz zur Validierung wählt der pU ein Metaregressionsmodell mit zufälligen Effekten, in dem der logarithmierte Effektschätzer (Hazard Ratio) für PFS als unabhängige Variable und der logarithmierte Effektschätzer (Hazard Ratio) des Gesamtüberlebens als abhängige Variable eingesetzt werden. Zusätzlich wurden Gewichte anhand des Standardfehlers des PFS gewählt. Mithilfe des Regressionsmodells bestimmt der pU einen Wert für den STE.

Die Methode zur Bestimmung des STE sieht vor, dass sie auf Basis der individuellen Patientendaten erfolgt [47]. Auf das Fehlen dieser Daten und die Auswirkungen dessen geht der pU nicht ein.

Die Werte für die Effektschätzung bzgl. PFS und Gesamtüberleben sind mit Unsicherheiten entsprechend ihrer Standardfehler verbunden. Unter der Annahme eines normalverteilten Endpunkts und eines normalverteilten Surrogats kann unter Berücksichtigung des Standardfehlers für den Endpunkt gezeigt werden, dass der so berechnete STE eine konservative Schätzung des STE basierend auf individuellen Patientendaten ist [48]. Im vom pU vorgelegten Ansatz wird jedoch der Standardfehler des PFS (also des Surrogats und nicht des Endpunkts) berücksichtigt. Der pU zeigt nicht, wie und ob sich das Vorgehen aus der vorliegenden Situation, in der Endpunkt und Surrogat nicht normalverteilt sind und zur Gewichtung der Standardfehler des PFS genutzt wird, zur Bestimmung des STE eignet.

Zudem nutzt er für die Bestimmung eines STE das 95 %-Konfidenzband der Metaregressionsgerade anstelle des erforderlichen 95 %-Prädiktionsbandes. Damit überschätzt er den STE.

Der pU führt verschiedene Sensitivitätsanalysen durch, um zu untersuchen, ob gewisse Faktoren eine bedeutsame Heterogenität bezüglich des Zusammenhangs der Effektschätzer für den Surrogatendpunkt und patientenrelevanten Endpunkt bewirken. Er untersucht hierzu die Faktoren HER2-Status (berichtet, nicht berichtet), Therapielinie (Erstlinie, andere / gemischte Linien) und Therapieschema (Kombinationstherapie vs. Monotherapie, Monotherapie vs. Monotherapie). Dieses Vorgehen ist adäquat.

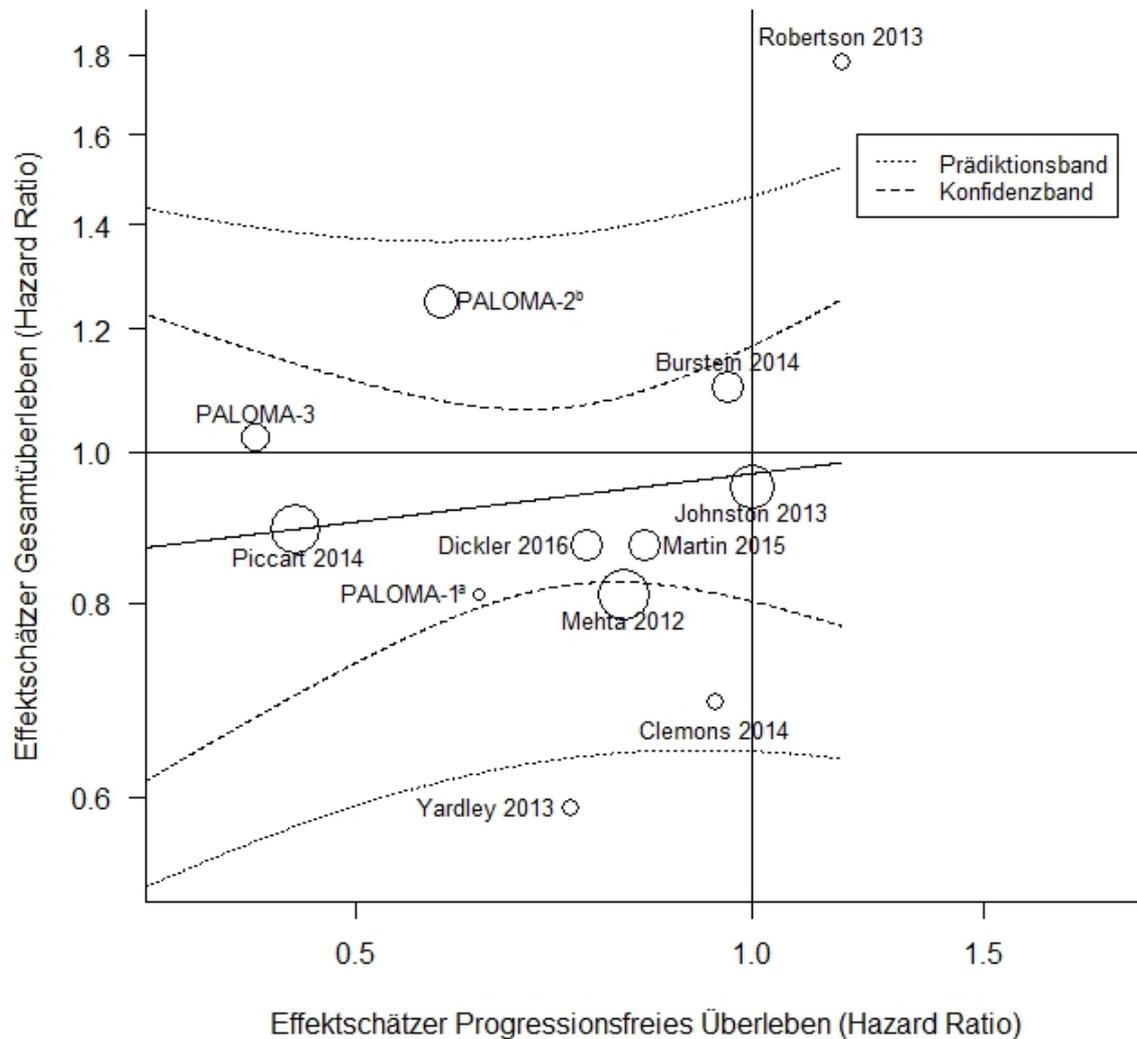
Zusammenfassend weist die Methodik der vom pU durchgeführten Surrogatvalidierung Mängel bei der Durchführung auf. Die Übertragbarkeit der Methode auf die aggregierten Daten und die Auswahl des Standardfehlers des Surrogats zur Gewichtung in der Metaregression wird nicht beschrieben und begründet. Die Bestimmung des STE ist methodisch fehlerhaft und führt zu einer Überschätzung.

Konsequenz für die Bewertung des Endpunkts PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben

Aus den zuvor beschriebenen Mängeln ergibt sich, dass aus der vom pU vorgelegten Analyse zur Surrogatvalidierung keine Aussagen zur Validität des PFS als Surrogat für den Endpunkt

Gesamtüberleben gemacht werden können. Zunächst ist der Studienpool des pU aufgrund der oben beschriebenen Punkte nicht adäquat für die vorliegende Surrogatvalidierung. Ein geeigneter Studienpool kann jedoch (unter dem Vorbehalt der Vollständigkeit) aus dem Studienpool des pU hergeleitet werden. Dazu wurden zum einen die Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3 eingeschlossen, zum anderen aber alle Studien ausgeschlossen, in denen lediglich Monotherapien verglichen wurden und / oder in denen anstelle des PFS Ergebnisse für TTP vorlagen.

Abbildung 1 zeigt den korrigierten Studienpool für die Surrogatvalidierung.



Regressionsgerade mit zugehörigen 95 %-Konfidenz- und Prädiktionsbändern. Die Durchmesser der Studien sind proportional zur Gewichtung aus der Metaregression.

a: PFS gemäß Beurteilung durch Blinded Independent Central Review

b: Für das Gesamtüberleben sind in der Studie PALOMA-2 nur naive Raten verfügbar.

PFS: progressionsfreies Überleben

Abbildung 1: Effektschätzer für die Validierung von PFS als Surrogat des Gesamtüberlebens für Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Studien zur endokrinen Kombinationstherapie)

Mit diesem korrigierten Studienpool (wobei für das Gesamtüberleben der Studie PALOMA-2 als Näherung das relative Risiko eingesetzt und bei der PALOMA-1-Studie das Ergebnis für das PFS nach Bewertung der Prüfer verwendet wurde), ist eine Berechnung eines STE

nicht möglich (siehe Abbildung 1). Die Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben reduziert sich (r [95 %-KI]: 0,364 [-0,265; 0,776]) und ist dann nicht mehr signifikant ($p = 0,245$). Auf Basis dieser Datenlage kann das PFS nicht als valides Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Palbociclib [8]. Laut Fachinformation ist Palbociclib angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer,
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich in Abhängigkeit der Therapielinie (Erst- oder Folgelinientherapie) und Menopausenstatus (postmenopausal oder prä- und perimenopausal) folgende Populationen:

- A1: Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird
- A2: Prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird
- B1: Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist
- B2: Prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist

Darüber hinaus wird im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine (weitere) endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie, sekundäre Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Die Angaben des pU aus den Modulen 3 A und 3 B werden im Folgenden gemeinsam kommentiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht einen hohen medizinischen Bedarf für die Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs. Diesen begründet er insbesondere mit der hohen Rate an primären und sekundären Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien. Die Behandlung mit Palbociclib soll den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, die maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und eine Verlängerung der Lebenszeit ermöglichen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in 7 Schritten.

1) Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs

Zunächst bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs. Die Angaben hierfür entnimmt er einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [49]. Als Untergrenze wählt er die prognostizierte Inzidenz von 65 500 Frauen mit Brustkrebs für das Jahr 2016. Als Obergrenze legt er die entsprechende 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012 zugrunde (317 200 Frauen). Der pU geht davon aus, dass diese alle in den vergangenen 5 Jahren erkrankten Patientinnen einschließt, ohne die in diesem Zeitraum auftretenden Sterbefälle zu berücksichtigen. Daher zieht er von der 5-Jahres-Prävalenz die durch Brustkrebs bedingten Sterbefälle für 5 Jahre ab. Diese berechnet der pU durch eine Multiplikation der Sterbefälle für das Jahr 2012 (17 748 Frauen) mit der Zahl 5.

Der pU ermittelt so für die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs insgesamt eine Spanne von 65 500 bis 228 460 Patientinnen.

2) Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs

Um die Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / metastasierten Brustkrebs zu berechnen, überträgt der pU die Summe mehrerer Anteile auf die zuvor ermittelte Spanne.

Zunächst setzt der pU einen Anteil von 7,1 % für Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs an. Laut pU stammt diese Angabe aus dem Tumorregister Schleswig-Holstein und stellt im Vergleich zu den anderen Landesregistern den höchsten Wert dar. Auch wenn er keine entsprechende Quelle liefert legen seine Erläuterungen nahe, dass er sich auf eine Publikation des Instituts für Krebs Epidemiologie e. V. aus dem Jahr 2014 bezieht [50]. Demzufolge liegt der Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs in Stadium IV entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) – bezogen auf die

Neuerkrankungen in den Jahren 2009 bis 2011 zum Diagnosezeitpunkt – gemäß der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein bei 7,1 %.

Der pU berücksichtigt auch den Anteil der Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch keine Metastasen haben und diese erst im Krankheitsverlauf entwickeln. Basierend auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahre 1998 bis 2014 gibt er einen Wert von 11,4 % an [51]. Dieser geht auf Patientinnen zurück, bei denen es innerhalb eines Betrachtungszeitraums von 5 Jahren nach Diagnosestellung in einem früheren Krankheitsstadium zu einer Metastasierung kommt. Die Wahl des 5-Jahres-Zeitraumes wird durch den pU nicht begründet.

Für die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs greift der pU auf den Anteil der Patientinnen in UICC-Stadium IIC zurück. Die Wahl des Stadiums begründet er damit, dass für diese Patientinnen keine kurative Behandlung angezeigt sei. Mit Bezug auf Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg für das Jahr 2009 gibt der pU für Stadium IIC einen Anteil von 3,6 % der Neuerkrankungen an [52].

Der pU summiert die genannten Anteile zu 22,1 %. Durch Multiplikation mit der zuvor ermittelten Spanne der Patientinnen mit Brustkrebs berechnet er eine Anzahl von 14 475 bis 50 489 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs sowie lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, bei denen keine kurative Behandlung angezeigt ist.

3) Anzahl der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Im nächsten Schritt setzt der pU einen Anteil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs an allen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs von 64,5 % zum Diagnosezeitpunkt an. Dieser entstammt einer Auswertung des Tumorregisters München aus dem Jahr 2015 [38] und bezieht sich auf metastasierte Patientinnen und die Jahre 2002 bis 2013.

Es ergeben sich somit 9336 bis 32 565 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs.

4) Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus

Um die Anzahl der postmenopausalen und prä- oder perimenopausalen Patientinnen zu bestimmen, greift der pU zum einen auf die altersspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebses bei Frauen bezogen auf das Jahr 2012 zurück [53]. Zum anderen zieht er die altersspezifischen Bevölkerungszahlen für das Jahr 2015 heran, die auf der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes basieren [54]. Hieraus schätzt der pU die Brustkrebsfälle für das Jahr 2015 und die entsprechende Altersverteilung. Für den Eintritt der Menopause nimmt er ein Alter von 50 Jahren an und ermittelt so Anteile von 85,8 % für postmenopausale Patientinnen und von 14,2 % für prä- und perimenopausale Patientinnen.

Somit berechnet der pU 8010 bis 27 941 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs. Die entsprechende Anzahl für prä- und perimenopausale Patientinnen beträgt 1325 bis 4624.

5) Anzahl der Patientinnen, die eine endokrine Therapie als Erstlinientherapie erhalten

Im nächsten Schritt reduziert der pU die Zielpopulation um die Patientinnen, die in der Behandlungsrealität keine endokrine Therapie erhalten. Dem Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft für das Jahr 2014 entnimmt er, dass bei 75 % der Fälle von metastasiertem Brustkrebs eine endokrine Therapie als Erstlinientherapie erfolgt [55].

Laut pU ergeben sich somit 6008 bis 20 956 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem / metastasierten Brustkrebs, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie infrage kommen. Die entsprechende Anzahl für prä- und perimenopausale Patientinnen beträgt 994 bis 3468.

6) Anzahl der Patientinnen, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Der pU greift für seine Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zweitlinientherapie auf eine Auswertung aus dem Jahr 2013 zurück, die auf den Daten des Tumorregisters Mammakarzinom seit dem Jahr 2007 basiert [56]. Er entnimmt der Analyse, dass 74 % der Patientinnen mit HR-positivem, metastasiertem Brustkrebs eine Zweitlinientherapie erhalten.

Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergeben sich laut pU 4446 bis 15 507 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem / metastasierten Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten und für eine endokrine Therapie infrage kommen. Die entsprechende Anzahl für prä- und perimenopausale Patientinnen beträgt 735 bis 2566.

7) Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 89,68 % ergibt sich laut pU eine Anzahl von 5382 bis 18 793 Patientinnen für Population A1 und eine Anzahl von 890 bis 3110 Patientinnen für Population A2.

Nach Angabe des pU ergibt sich eine Anzahl von 3983 bis 13 907 Patientinnen für Population B1 und eine Anzahl von 659 bis 2301 Patientinnen für Population B2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 1) Der pU verwendet für die Spanne der Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs die 5-Jahres-Prävalenz des RKI als Obergrenze und zieht davon die geschätzten Sterbefälle für 5 Jahre ab. In der vom pU zitierten Quelle des RKI wird allerdings in der Prävalenzberechnung die Sterberate berücksichtigt [49]. Daher führt der zusätzliche Abzug der Sterbefälle durch den pU zu einer Unterschätzung der Obergrenze der Grundgesamtheit.

Zu 2) und 3) Hinsichtlich der Anteilsbestimmung für die Patientinnen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen / metastasierten Zustand ist anzumerken, dass der pU die gleichen auf Neuerkrankungen bezogenen Anteile auf die Inzidenz (Untergrenze) und die Prävalenz (Obergrenze) überträgt. Dies führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist.

Der Anteil der Patientinnen, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einer Metastasierung kommt, ist als unsicher anzusehen. Auch der pU weist darauf hin, dass der angegebene Anteil nur eine Annäherung darstellt. Der von ihm zitierten Quelle ist zu entnehmen, dass die Ergebnisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein können [51]. Außerdem schränkt der pU den Anteil auf die Patientinnen ein, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose eine Metastasierung erleiden, obwohl die zitierte Quelle zeigt, dass es auch in den darauf folgenden Jahren bei einem relevanten Teil der Patientinnen zu Metastasen kommt.

Mit Bezug auf den Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erscheint eine Einschränkung auf das UICC-Stadium IIIC gerechtfertigt, da Patientinnen betrachtet werden, für die keine kurative Behandlung mehr angezeigt ist. Jedoch ist der vom pU angesetzte Anteil von 3,6 % als unsicher anzusehen. Zum einen weist die zitierte Auswertung für das Jahr 2009 eine eingeschränkte Aktualität auf [52]. Ob die Angaben auf die heutige Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind, ist somit unklar. Zum anderen findet sich darin der Hinweis, dass die Daten möglicherweise erheblich verzerrt sind – unter anderem, weil die Brustkrebszentren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Des Weiteren vernachlässigt der pU – im Gegensatz zu seinem Vorgehen bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs – die Patientinnen, die im Verlauf durch eine Progression der Erkrankung in das Stadium IIIC eintreten.

Bei der Anteilsberechnung für die Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus greift der pU auf eine Auswertung zurück, bei der für 15,3 % der betrachteten Patientinnen keine Angabe zum Rezeptorstatus vorliegt [38]. Außerdem bezieht sich die Auswertung lediglich auf metastasierten und nicht auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. Aus diesen Gründen ist auch hier von Unsicherheit auszugehen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass sich die in der Berechnung des pU angesetzten Anteile für den lokal fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebs sowie für den Rezeptorstatus HR-positiv und HER2-negativ jeweils nur auf die Daten des Krebs- bzw. Tumorregisters eines

Bundeslandes oder einer Region beziehen. Daher ist deren Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation und die reale Versorgungssituation fraglich.

Zu 4) Bei der Berechnung der Anteile der Patientinnen mit prä- oder perimenopausalem und postmenopausalem Status setzt der pU eine Altersgrenze von 50 Jahren an, obwohl von ihm zitierte Quellen auf ein höheres Alter bei Eintritt in die Menopause hindeuten (51,4 Jahre [57] bzw. 52 Jahre [58]). Somit kann der Anteil der postmenopausalen Patientinnen überschätzt sein.

Zu 5) Die Einschränkung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auf diejenigen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, kann nicht nachvollzogen werden. Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Palbociclib infrage kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib entweder als initiale endokrine Therapie erhalten können oder bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist. Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine (weitere) endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie, sekundäre Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Daher ist der Versorgungsanteil der endokrinen Therapie hier nicht zu berücksichtigen.

Zu 6) Der Ansatz des pU zur Ermittlung der Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, ist unsicher. Die Einschränkung auf Patientinnen, die eine Zweitlinientherapie erhalten, führt zu einer Unterschätzung. Es kommen möglicherweise mehr Patientinnen für eine Behandlung mit Palbociclib infrage, als der vom pU angesetzte Versorgungsanteil mit Zweitlinientherapie. Darüber hinaus bleiben weitere Therapielinien unberücksichtigt. Laut der vom pU zitierten Quelle erhalten 55 % der Patientinnen mit HR-positivem, metastasiertem Brustkrebs eine Drittlinientherapie und 35 % eine Viertlinientherapie [56]. Zusätzlich ist anzumerken, dass der vom pU verwendete Patientenanteil mit einer Zweitlinientherapie sich nur auf HR-positiven, metastasierten und nicht auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs bezieht und außerdem auch Patientinnen mit HR-positivem, HER2-positivem Rezeptorstatus in die Analyse eingeschlossen wurden, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation von Palbociclib sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz von Brustkrebs und die Metastasierungsrate in den nächsten Jahren konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung aus dem Beratungsgespräch des G-BA ergeben sich die folgenden Populationen, denen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zuzuordnen sind:

- Population A1 (Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird):
 - Anastrozol oder
 - Letrozol oder
 - ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
- Population A2 (Prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird):
 - Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
- Population B1 (Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist):
 - eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant oder Letrozol (jeweils nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder
 - Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist)
- Population B2 (Prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist):
 - eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung

Der pU folgt bei der Kostendarstellung der Festlegung des G-BA für die Populationen A1 und B1.

Die Fragestellung A2 bearbeitet der pU nicht. Die Kosten der einzelnen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung (Tamoxifen in Kombination mit Goserelin und Leuprorelin) sind allerdings in Modul 3 B des Dossiers enthalten, sodass die Kosten im Folgenden dennoch bewertet werden können.

Für Population B2 weist der pU die Kosten für Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Exemestan, Everolimus, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat aus. Da entsprechend der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population gemäß Zulassung jedoch Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat und die LHRH-Agonisten Goserelin und Leuprorelin infrage kommen, werden im Folgenden die Kosten dieser Arzneimittel bewertet.

Die Kosten von Goserelin und Leuprorelin sind in Modul 3 B, Abschnitt 3.3.5 als „weitere Kosten“ zu finden (siehe Modul 3 B S. 109). Der pU liefert jedoch für diese Arzneimittel ausschließlich Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient, sodass der Rechenweg nicht nachvollziehbar ist. Laut pU sind Goserelin und Leuprorelin bei prä- und perimenopausalen Patientinnen zusätzlich zu allen Wirkstoffen zu verabreichen und daher bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten zu vernachlässigen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Palbociclib sowie von Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Medroxyprogesteronacetat, Fulvestrant, Exemestan und Everolimus entsprechen den Fachinformationen [8,9,12,20,21,59-61].

Der pU geht in seinen gesamten Berechnungen von kontinuierlichen Behandlungen aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Palbociclib, Letrozol, Fulvestrant, Anastrozol, Exemestan und Everolimus entsprechen den Fachinformationen [8,9,12,20,21,61].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnung nicht die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von 20 bis 40 mg täglich und geht stattdessen von 20 mg täglich aus, da diese Dosis laut Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [59].

Medroxyprogesteronacetat ist gemäß der Fachinformation individuell zu dosieren, wobei üblicherweise eine Dosierung von 300 bis 1000 mg pro Tag empfohlen wird [60]. Der pU legt seinen Berechnungen als Untergrenze der Dosisspanne 250 mg pro Tag zugrunde, da für das vorliegende Indikationsgebiet nur Tabletten mit einer Wirkstärke von 250 oder 500 mg zur Verfügung stehen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Palbociclib ist mit Stand vom 01.12.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Medroxyprogesteronacetat, Fulvestrant, Exemestan und Everolimus geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2016 wieder.

Für die Festbeträge von Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol und Exemestan berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

Für Exemestan setzt der pU eine Packung mit 100 Tabletten an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 120 Tabletten zur Verfügung steht.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass einige dieser Leistungen nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.

Der pU unterscheidet die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach dem Menopausenstatus der Patientinnen. Er berücksichtigt bei prä- und perimenopausalen Patientinnen für Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Letrozol, Fulvestrant, Goserelin und Leuprorelin einen Schwangerschaftsnachweis. Außerdem setzt er bei prä- und perimenopausalen Patientinnen für Letrozol die Bestimmung des luteinisierenden Hormons, des follikelstimulierenden Hormons und des Östradiolspiegels an. Für Tamoxifen berücksichtigt der pU je nach Menopausenstatus der Patientinnen verschiedene altersabhängige augenärztliche Grundpauschalen, um die Kosten einer initialen Augenuntersuchung zu erfassen.

Bei Palbociclib setzt der pU eine zusätzliche Kontrolle des großen Blutbildes lediglich im ersten Behandlungszyklus an, obwohl gemäß Fachinformation für die ersten beiden Zyklen eine solche vorgesehen ist [8].

Der pU berücksichtigt bei Anastrozol, Medroxyprogesteronacetat, Fulvestrant, Exemestan und Everolimus die Kosten der regelmäßigen Kontrolle einiger Laborparameter, die sich nicht aus den Fachinformationen ergeben [20,21,60,61].

Bei Exemestan setzt der pU 2 osteodensitometrische Untersuchungen pro Jahr an, um die Kosten einer sorgfältigen Überwachung der Knochendichte zu berücksichtigen, die in der Fachinformation empfohlen wird [21].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 24 in Abschnitt 4.4.

Der pU weist darauf hin, dass zu den Jahrestherapiekosten von Palbociclib die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegebenen Jahrestherapiekosten des jeweiligen Kombinationspartners (Aromatasehemmer oder Fulvestrant) zu addieren sind. Hinsichtlich des Aromatasehemmers geht der pU von einer Kombination mit Letrozol aus.

Für die Jahrestherapiekosten von Everolimus gibt der pU an, dass die entsprechenden Kosten des Kombinationspartners Exemestan zu addieren sind.

Mit Bezug zu den Angaben des pU für die einzelnen Wirkstoffe sind die Arzneimittelkosten von Palbociclib, Fulvestrant, Medroxyprogesteronacetat und Everolimus plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass ab dem 2. Behandlungsjahr geringere Kosten bei Fulvestrant zu erwarten sind, da ein Behandlungstag weniger anfällt.

Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten von Letrozol, Anastrozol und Exemestan geringfügig, weil er für die Festbeträge keinen Herstellerrabatt berücksichtigt und bei Exemestan nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße wählt.

Bei Tamoxifen berücksichtigt der pU nur die Untergrenze der von der Fachinformation ausgewiesenen Dosisspanne. Für die Untergrenze sind die Arzneimittelkosten jedoch in der Größenordnung plausibel.

Die Kostenberechnung des pU für Goserelin und Leuprorelin ist nicht nachvollziehbar, weil er für diese Arzneimittel nur die Jahrestherapiekosten pro Patient ausweist ohne den Rechenweg darzustellen. Nach eigener Berechnung stellen die vom pU angegebenen Kosten allerdings eine Überschätzung dar.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht nicht davon aus, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen eine relevante Verringerung des Versorgungsanteils von Palbociclib stattfindet. Unter Berücksichtigung der Patientenanteile in verschiedenen Linien der endokrinen Therapie (74 % in der Zweitlinie, 55 % in der Drittlinie und 35 % in der Viertlinie [56]) und der Annahme, dass Palbociclib zu 40 bis 45 % zur endokrinen Therapie kombiniert wird, berechnet der pU 6000 Patientinnen, die pro Jahr mit Palbociclib behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-

Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Einschränkung des pU auf die Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, führt zu einer Unterschätzung der Unter- als auch der Obergrenzen, weil die Anzahl der Patientinnen relevant ist, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Palbociclib infrage kommen. Die vom pU angegebenen Obergrenzen für alle Fragestellungen sind insbesondere aufgrund des nicht nachvollziehbaren Abzugs der Sterbefälle für 5 Jahre einerseits und der Übertragung der Patientenanteile an der Inzidenz auf die Prävalenz andererseits nicht abschließend bewertbar.

Bei Verzicht auf den Abzug der Sterbefälle für 5 Jahre von der 5-Jahres-Prävalenz und die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, ließe sich eine bessere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation erreichen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Palbociclib, Fulvestrant, Medroxyprogesteronacetat und Everolimus sind plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass ab dem 2. Behandlungsjahr geringere Kosten bei Fulvestrant zu erwarten sind, da ein Behandlungstag weniger anfällt.

Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten von Letrozol, Anastrozol und Exemestan geringfügig, weil er für die Festbeträge keinen Herstellerrabatt berücksichtigt und bei Exemestan nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße wählt.

Bei Tamoxifen berücksichtigt der pU nur die Untergrenze der von der Fachinformation ausgewiesenen Dosisspanne. Für die Untergrenze sind die Arzneimittelkosten jedoch in der Größenordnung plausibel.

Die Kostenberechnung des pU für Goserelin und Leuprorelin ist nicht nachvollziehbar, weil er für diese Arzneimittel nur die Jahrestherapiekosten pro Patient ausweist ohne den Rechenweg darzustellen. Nach eigener Berechnung stellen die vom pU angegebenen Kosten allerdings eine Überschätzung dar.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass einige dieser Leistungen nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer,
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib sind je nach Kombinationspartner, Therapielinie und Menopausenstatus unterschiedlich.

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<i>für Palbociclib in Kombination mit Letrozol:</i> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <i>für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^f:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten
d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Palbociclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird, davon:	6273–21 903	Insgesamt ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Einschränkung des pU auf die Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, führt zu einer Unterschätzung der Unter- als auch der Obergrenzen, weil die Anzahl der Patientinnen relevant ist, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Palbociclib infrage kommen. Die vom pU angegebenen Obergrenzen für alle Fragestellungen sind insbesondere aufgrund des nicht nachvollziehbaren Abzugs der Sterbefälle für 5 Jahre einerseits und der Übertragung der Patientenanteile an der Inzidenz auf die Prävalenz andererseits nicht abschließend bewertbar. Bei Verzicht auf den Abzug der Sterbefälle für 5 Jahre von der 5-Jahres-Prävalenz und die Übertragung des Anteils der Patientinnen, die in der Behandlungsrealität eine endokrine Therapie erhalten, ließe sich eine bessere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation erreichen.
	postmenopausale Frauen (Population A1)	5382–18 793	
	prä- oder perimenopausale Frauen (Population A2)	890–3110	
	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, davon:	4642–16 208	
	postmenopausale Frauen (Population B1)	3983–13 907	
	prä- oder perimenopausale Frauen (Population B2)	659–2301	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Palbociclib ^b	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen Palbociclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird oder bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist	66 543,16	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Palbociclib, Fulvestrant, Medroxyprogesteronacetat und Everolimus sind plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass ab dem 2. Behandlungsjahr geringere Kosten bei Fulvestrant zu erwarten sind, da ein Behandlungstag weniger anfällt. Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten von Letrozol, Anastrozol und Exemestan geringfügig, weil er für die Festbeträge keinen Herstellerrabatt berücksichtigt und bei Exemestan nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße wählt.
in Kombination mit einem Aromatasehemmer ^c oder mit Fulvestrant (bei prä- und perimenopausalen Patientinnen zusätzlich in Kombination mit einem LHRH-Agonisten)			
Letrozol		315,03–330,33 ^d	
Fulvestrant		12 016,85–12 018,15 ^d	
Goserelin ^e		2723,50	
Leuprorelin ^e		2460,39	
ZVT			Bei Tamoxifen berücksichtigt der pU nur die Untergrenze der von der Fachinformation ausgewiesenen Dosisspanne. Für die Untergrenze sind die Arzneimittelkosten jedoch in der Größenordnung plausibel.
Tamoxifen	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Progression nach endokriner Therapie	133,47–135,87 ^d	
Letrozol	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Progression nach endokriner Therapie	315,03	Die Kostenberechnung des pU für Goserelin und Leuprorelin ist nicht nachvollziehbar, weil er für diese Arzneimittel nur die Jahrestherapiekosten pro Patient ausweist ohne den Rechenweg darzustellen. Nach eigener Berechnung stellen die vom pU angegebenen Kosten allerdings eine Überschätzung dar.
Anastrozol		339,21	

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Fulvestrant	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist	12 016,85	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass einige dieser Leistungen nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.
Exemestan		497,02	
Everolimus ^b		53 784,75	
Medroxyprogesteronacetat	prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist	642,69–2170,87 ^f	
Goserelin ^c		2723,25	
Leuprorelin ^c		2460,39	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für die Kombinationstherapien beinhaltet die Tabelle die Angaben des pU zu den Kosten der einzelnen Wirkstoffe.

b: Der pU weist darauf hin, dass die Kosten des jeweiligen Kombinationspartners zu addieren sind (Aromatasehemmer oder Fulvestrant für Palbociclib und Exemestan für Everolimus).

c: Der pU geht von einer Kombination von Palbociclib mit dem Aromatasehemmer Letrozol aus.

d: Die Unterschiede in den Kosten ergeben sich durch Berücksichtigung unterschiedlicher zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei postmenopausalen sowie prä- und perimenopausalen Frauen durch den pU.

e: Laut pU sind Goserelin und Leuprorelin bei prä- und perimenopausalen Patientinnen zusätzlich zu allen Wirkstoffen zu verabreichen und daher bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten zu vernachlässigen.

f: Die Unterschiede in den Kosten ergeben sich aus der Spanne des Verbrauchs von Medroxyprogesteronacetat.

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Hinsichtlich der Anwendungsgebiete A und B bestehen keine Unterschiede zwischen den durch die Fachinformation spezifizierten Anforderungen, außer hinsichtlich der Dosierung des jeweiligen endokrinen Kombinationswirkstoffs (Letrozol in Anwendungsgebiet A und Fulvestrant in Anwendungsgebiet B).

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 folgenden drei Tabellen.

Tabelle 1-16: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten beiden Behandlungszyklen und, sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

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 1-17: 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, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei gleicher Dosierung beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis 500/mm ³) + Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ und/oder Infektion	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0. a: Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert). b: ANC: Grad 1: ANC < LLN-1.500/mm³; Grad 2: ANC 1.000 -< 1.500/mm³; Grad 3: ANC 500 -< 1.000/mm³; Grad 4: ANC < 500/mm³. ANC: Absolute Neutrophil Counts CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal</p>	

Tabelle 1-18: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
<i>Grad 1 oder 2</i>	<i>Keine Dosisanpassung erforderlich.</i>
<i>Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)</i>	<i>Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: Grad ≤ 1 Grad ≤ 2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.</i>
<i>Gradabstufung nach CTCAE 4.0. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion oder mit leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Anwendung von Produkten, die Johanniskraut enthalten.

Prä- und perimenopausale Frauen

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

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.

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. Darüber hinaus sollten die Patienten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

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

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen. 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 (nach 3–5 Halbwertszeiten des Inhibitors) kann die IBRANCE-Dosis auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden.

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 CYP3A4-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Lökner W (BfArM). AW: Nachfrage zum Zulassungsstatus von Palbociclib. E-Mail an Junge L (IQWiG). 04.01.2017.
4. *Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 425-439.
5. *Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047-1054.
6. *Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-219.
7. *Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016.
8. Pfizer. IBRANCE 75/100/125 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 31.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
9. *Denk Pharma Gmb H, Co KG. Fachinformation Letrozol Denk (Letrozol) 2,5 mg Filmltabletten, Stand: September. 2015.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
12. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 02.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

13. European Medicines Agency. Faslodex (fulvestrant): European public assessment report; variation EMEA/H/C/000540/II/0018 [online]. 25.10.2010 [Zugriff: 05.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000540/WC500098922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf).
14. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.
15. *Awmf Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
16. *Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
17. *Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16: 994-999.
18. *Tan SH, Wolff AC. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2007; 7: 455-464.
19. *Hoffmann W, Schiebe M, Seegenschmiedt H. [Ovarian suppression in the adjuvant treatment of breast cancer: GnRh analogs, ovariectomy or radio-castration--"the philosopher's stone" instead of "chamber of horrors"] Ovarielle Suppression in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms: GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse--"Stein der Weisen" statt "Kammer des Schreckens"? Strahlenther Onkol 2002; 178: 457-460.
20. *S. U. N. Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Anastrozol SUN® 1 mg Filmtabletten. Stand: März. 2015.
21. *Devatis GmbH. Fachinformation Exemestan® Devatis 25 mg Filmtabletten. Stand: Dezember. 2015.
22. *Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2008; 45: 228-247.
23. *Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.
24. *Cooper NJ, Abrams KR, Sutton AJ, Turner D, Lambert PC. A Bayesian approach to Markov modelling in cost-effectiveness analyses: application to taxane use in advanced breast cancer. J R Stat Soc Series A 2003; 166: 389-405.

25. *Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1090-1098.
26. *Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res* 2013; 197: 11-29.
27. *Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2009; 18: 1273-1280.
28. *Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 46.
29. *Committee for Medicinal Products for Human U. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency; 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
30. *Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015.
31. *EuroQo LG. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. [online] 2015. URL: www.euroqol.org.
32. *Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15: 974-986.
33. *Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Qual Life Res* 1999; 8: 604.
34. *Facit. FACT-B. Scoring & Interpretation Materials. [online] 2007. URL: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
35. *Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 898-910.
36. *Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005; 28: 172-191.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
38. *Tumorregister M. Spezielle Auswertungen Mammakarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2015.
39. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(16): 3386-3395.
40. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JMA, Robertson JFR, Thurlimann B, Von Euler M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma: results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer* 2001; 92(9): 2247-2258.
41. Thurlimann B, Robertson JFR, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39(16): 2310-2317.
42. Nabholz JM. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5): 321-325.
43. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Buzdar A, Robertson JFR, Thürlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1684-1689.
44. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3758-3767.
45. AstraZeneca. Study of anastrozole +/- AZD8931 in postmenopausal women with endocrine therapy naive breast cancer (MINT): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.07.2014 [Zugriff: 20.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01151215>.
46. Johnston S, Basik M, Hegg R, Lausoontornsiri W, Grzeda L, Clemons M et al. Inhibition of EGFR, HER2, and HER3 signaling with AZD8931 in combination with anastrozole as an anticancer approach: phase II randomized study in women with endocrine-therapy-naïve advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(1): 91-99.

47. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
48. Schürmann C, Sieben W. Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches. Stat Med 2016; 35(7): 1049-1062.
49. *Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015; 10. Ausgabe.
50. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
51. *Tumorregister M. Tumorstatistik: Survival - C50: Mammakarzinom (Frauen). Stand: 02.03.2016.
52. *Krebsregister B-W. Brustdrüse. Berichtsjahr 2009. [online]. URL: <http://www.krebsregister-bw.de/index.php?id=943>.
53. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern; Altersspezifische Angaben. [online] 2014.
54. *Destatis. Bevölkerungsvorausrechnungen. [online] 2016. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=B0162C6B648786E631838FC36152C1F7.tomcat_GO_1_2?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=2&levelid=1459349624481&downloadname=12421-0002.
55. *Deutsche Krebsgesellschaft e V. Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren; Kennzahlenauswertung 2016: Auditjahr 2015/ Kennzahlenjahr 2014.
56. *Marschner N, Däßler KU, Müller-Hagen S, Kruggel L, Jänicke M, Tesch H. Overall survival and sequential treatment of patients with metastatic breast cancer treated by German office-based medical oncologists - outcome data from the TMK registry group. Breast 2013; 22.
57. *Deutsche Menopausegesellschaft e V. Was ist Menopause? [online] 2016. URL: <http://www.menopause-gesellschaft.de/start2.htm>.
58. *Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer ABMMG (Ed). Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
59. *Astra Zeneca Gmb H. Fachinformation Nolvadex® (Tamoxifen) 20 mg Filmtabletten. Stand: August. 2015.
60. *Hexal AG. Fachinformation MPA Hexal (Medroxyprogesteron) 250 mg oder 500 mg Tabletten. Stand: Juli. 2015.

61. *Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor® (Everolimus) 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Tabletten. Stand: Mai. 2016.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 83	Letrozol N = 77
PALOMA-1		
Gesamtrate UE	83 (100)	65 (84,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (86,7)	11 (14,3)
Anaemie	29 (34,9)	5 (6,5)
Leukopenie	36 (43,4)	2 (2,6)
Neutropenie	62 (74,7)	4 (5,2)
Thrombozytopenie	14 (16,9)	1 (1,3)
Augenerkrankungen	17 (20,5)	4 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (62,7)	34 (44,2)
Obstipation	10 (12,0)	7 (9,1)
Diarrhoe	17 (20,5)	8 (10,4)
Uebelkeit	21 (25,3)	10 (13,0)
Stomatitis	10 (12,0)	2 (2,6)
Erbrechen	12 (14,5)	3 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (63,9)	36 (46,8)
Asthenie	11 (13,3)	3 (3,9)
Ermuedung	34 (41,0)	18 (23,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	46 (55,4)	26 (33,8)
Grippe	9 (10,8)	1 (1,3)
Nasopharyngitis	13 (15,7)	8 (10,4)
Infektion der oberen Atemwege	9 (10,8)	2 (2,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (14,5)	12 (15,6)
Untersuchungen	26 (31,3)	13 (16,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (2,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	23 (27,7)	14 (18,2)
Appetit vermindert	13 (15,7)	5 (6,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	47 (56,6)	35 (45,5)
Arthralgie	19 (22,9)	12 (15,6)
Rueckenschmerzen	12 (14,5)	12 (15,6)
Knochenschmerzen	10 (12,0)	3 (3,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	9 (10,8)	5 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (44,6)	17 (22,1)
Kopfschmerz	12 (14,5)	8 (10,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 83	Letrozol N = 77
Psychiatrische Erkrankungen	15 (18,1)	12 (15,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (12,0)	7 (9,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	6 (7,2)	8 (10,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (47,0)	21 (27,3)
Husten	10 (12,0)	8 (10,4)
Dyspnoe	13 (15,7)	6 (7,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	37 (44,6)	18 (23,4)
Alopezie	18 (21,7)	2 (2,6)
Gefaesserkrankungen	25 (30,1)	16 (20,8)
Hitzewallung	17 (20,5)	9 (11,7)
a: MedDRA-Version: 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
PALOMA-2		
Gesamtrate UE	439 (98,9)	212 (95,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	325 (73,2)	30 (13,5)
Anaemie	103 (23,2)	20 (9,0)
Leukopenie	106 (23,9)	1 (0,5)
Neutropenie	294 (66,2)	7 (3,2)
Herzerkrankungen	60 (13,5)	20 (9,0)
Augenerkrankungen	96 (21,6)	29 (13,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	316 (71,2)	125 (56,3)
Abdominalschmerz	50 (11,3)	12 (5,4)
Obstipation	86 (19,4)	34 (15,3)
Diarrhoe	116 (26,1)	43 (19,4)
Dyspepsie	41 (9,2)	27 (12,2)
Uebelkeit	156 (35,1)	58 (26,1)
Stomatitis	68 (15,3)	13 (5,9)
Erbrechen	69 (15,5)	37 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	297 (66,9)	130 (58,6)
Asthenie	75 (16,9)	26 (11,7)
Ermuedung	166 (37,4)	61 (27,5)
Oedem peripher	50 (11,3)	14 (6,3)
Fieber	55 (12,4)	19 (8,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	265 (59,7)	94 (42,3)
Nasopharyngitis	62 (14,0)	22 (9,9)
Infektion der oberen Atemwege	59 (13,3)	25 (11,3)
Harnwegsinfektion	53 (11,9)	17 (7,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90 (20,3)	37 (16,7)
Untersuchungen	225 (50,7)	58 (26,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	87 (19,6)	7 (3,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	72 (16,2)	4 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	115 (25,9)	51 (23,0)
Appetit vermindert	66 (14,9)	20 (9,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	280 (63,1)	147 (66,2)
Arthralgie	148 (33,3)	75 (33,8)
Rueckenschmerzen	96 (21,6)	48 (21,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Myalgie	53 (11,9)	20 (9,0)
Schmerz in einer Extremität	68 (15,3)	39 (17,6)
Erkrankungen des Nervensystems	217 (48,9)	93 (41,9)
Schwindelgefühl	63 (14,2)	33 (14,9)
Geschmacksstörung	45 (10,1)	11 (5,0)
Kopfschmerz	95 (21,4)	58 (26,1)
Psychiatrische Erkrankungen	134 (30,2)	65 (29,3)
Angst	36 (8,1)	25 (11,3)
Schlaflosigkeit	66 (14,9)	26 (11,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	63 (14,2)	24 (10,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	220 (49,5)	89 (40,1)
Husten	111 (25,0)	42 (18,9)
Dyspnoe	66 (14,9)	30 (13,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	245 (55,2)	87 (39,2)
Alopezie	146 (32,9)	35 (15,8)
trockene Haut	55 (12,4)	13 (5,9)
Ausschlag	61 (13,7)	22 (9,9)
Gefäßerkrankungen	135 (30,4)	86 (38,7)
Hitzewallung	93 (20,9)	68 (30,6)
a: MedDRA-Version: 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 83	Letrozol N = 77
PALOMA-1		
Gesamtrate SUE	18 (21,7)	5 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (6,0)	2 (2,6)
Diarrhoe	2 (2,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,8)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,8)	1 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (2,4)	1 (1,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (4,8)	0 (0)
Rueckenschmerzen	2 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,6)	1 (1,3)
Lungenembolie	3 (3,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
PALOMA-2		
Gesamtrate SUE	87 (19,6)	28 (12,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (2,0)	0 (0)
febrile Neutropenie	7 (1,6)	0 (0)
Herzerkrankungen	10 (2,3)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,9)	3 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (2,7)	4 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (4,3)	8 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,8)	1 (0,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,1)	4 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (1,8)	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,4)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,5)	5 (2,3)
Lungenembolie	4 (0,9)	3 (1,4)
a: MedDRA-Version: 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 83	Letrozol N = 77
PALOMA-1		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	64 (77,1) ^b	16 (20,8) ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (61,4) ^d	2 (2,6)
Anaemie	5 (6,0) ^d	1 (1,3)
Leukopenie	16 (19,3)	0 (0)
Neutropenie	45 (54,2) ^d	1 (1,3)
Thrombozytopenie	2 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,8)	2 (2,6)
Abdominalschmerz	2 (2,4)	0 (0)
Diarrhoe	3 (3,6)	0 (0)
Uebelkeit	2 (2,4)	1 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (9,6) ^d	4 (5,2)
Asthenie	2 (2,4)	0 (0)
Ermuedung	4 (4,8) ^d	1 (1,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (4,8) ^d	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3,6) ^d	2 (2,6)
Untersuchungen	5 (6,0) ^d	1 (1,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	2 (2,4)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (2,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	2 (2,4)	1 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (12,0) ^d	5 (6,5)
Arthralgie	1 (1,2)	2 (2,6)
Knochenschmerzen	2 (2,4) ^d	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,4) ^d	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (8,4) ^d	3 (3,9)
Dyspnoe	2 (2,4)	1 (1,3)
Lungenembolie	4 (4,8)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1 (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version: 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Laut Studienbericht 49 (59,0 %) Grad 3, 14 (16,9 %) Grad 4 und 1 (1,2 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 64 Patientinnen angegeben).
c: Alle Ereignisse waren Grad 3.
d: Eigene Berechnung aus separaten Angaben für Grad 3, 4 und 5 (Auswertung nach maximalem CTCAE-Grad).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 30: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
SOC^a PT^a		
PALOMA-2		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	346 (77,9) ^b	58 (26,1) ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	258 (58,1) ^d	6 (2,7) ^d
Anaemie	24 (5,4)	4 (1,8)
febrile Neutropenie	8 (1,8)	0 (0)
Leukopenie	66 (14,9)	0 (0)
Neutropenie	245 (55,2)	2 (0,9)
Thrombozytopenie	6 (1,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	11 (2,5) ^d	1 (0,5) ^d
Augenerkrankungen	6 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (6,1) ^d	12 (5,4)
Diarrhoe	6 (1,4)	3 (1,4)
Uebelkeit	1 (0,2)	4 (1,8)
Erbrechen	2 (0,5)	3 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (8,3) ^d	6 (2,7) ^d
Asthenie	10 (2,3)	0 (0)
Ermuedung	8 (1,8)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5 (1,1)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	29 (6,5) ^d	10 (4,5) ^d
Pneumonie	5 (1,1)	2 (0,9)
Harnwegsinfektion	5 (1,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,8)	1 (0,5)
Untersuchungen	109 (24,5) ^d	5 (2,3)
Alaninaminotransferase erhoeht	10 (2,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoeht	11 (2,5)	2 (0,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	67 (15,1)	1 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	46 (10,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	15 (3,4) ^d	6 (2,7) ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (2,9)	6 (2,7)
Rueckenschmerzen	6 (1,4)	0 (0)
Schmerz im einer Extremitaet	1 (0,2)	3 (1,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
Erkrankungen des Nervensystems	12 (2,7) ^d	9 (4,1)
Kopfschmerz	1 (0,2)	4 (1,8)
Synkope	5 (1,1)	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (2,5) ^d	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (3,6) ^d	8 (3,6) ^d
Dyspnoe	5 (1,1)	3 (1,4)
Lungenembolie	6 (1,4)	5 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,4)	2 (0,9)
Gefaesserkrankungen	16 (3,6)	13 (5,9)
Hypertonie	15 (3,4)	13 (5,9)
a: MedDRA-Version: 18,1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Davon waren 276 (62,2 %) Grad 3, 60 (13,5 %) Grad 4 und 10 (2,3 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 344 Patientinnen angegeben) c: Davon waren 49 (22,1 %) Grad 3, 5 (2,3 %) Grad 4 und 4 (1,8 %) Grad 5; diskrepante Angaben innerhalb des Studienberichts (an anderer Stelle für die Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 56 Patientinnen angegeben) d: eigene Berechnung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol, PALOMA-1

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 83	Letrozol N = 77
PALOMA-1		
Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE^b	12 (14,5)	2 (2,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6,0)	0 (0)
Neutropenie	5 (6,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (3,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Abbruch aller Therapiekomponenten MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, PALOMA-2

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Letrozol N = 444	Placebo + Letrozol N = 222
PALOMA-2		
Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE^b	27 (6,1)	11 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,1)	2 (0,9)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	3 (1,4)
a: MedDRA-Version: 18,1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Abbruch aller Therapiekomponenten MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

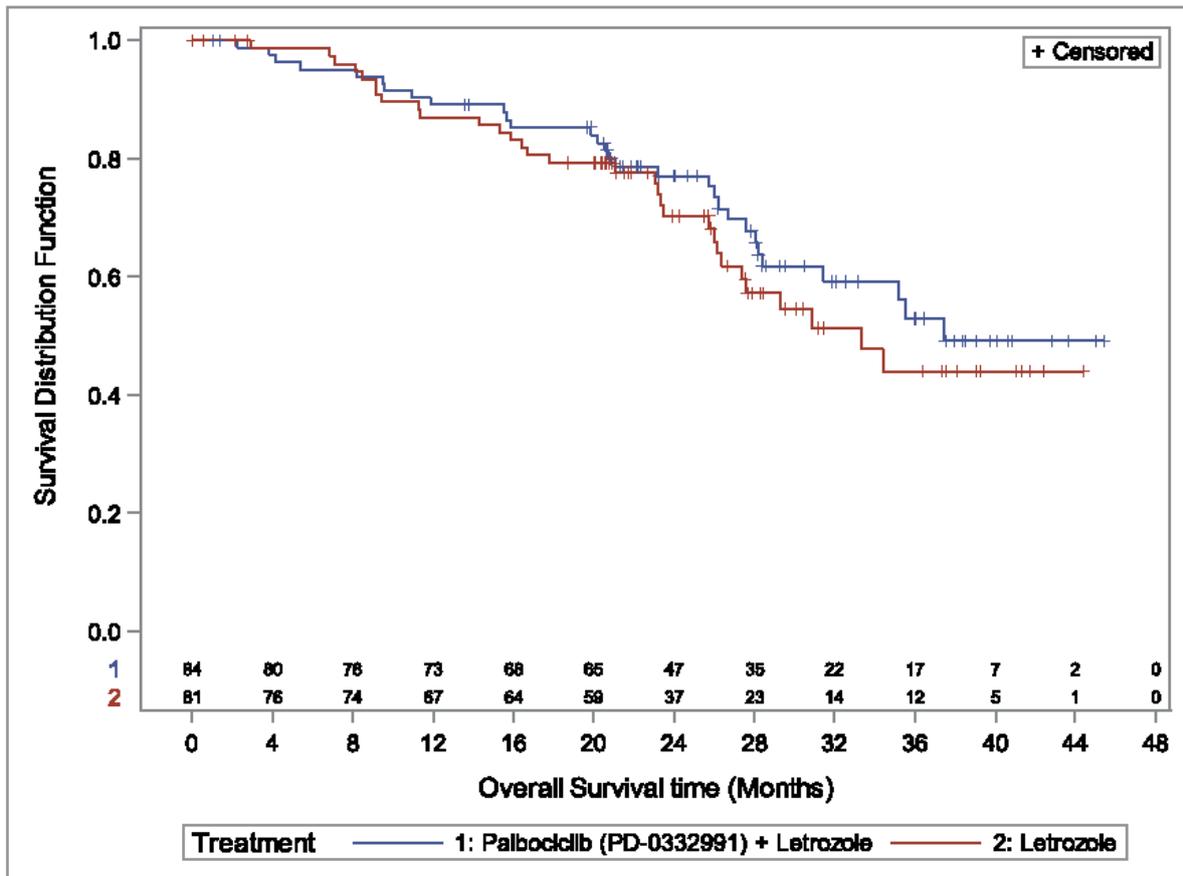
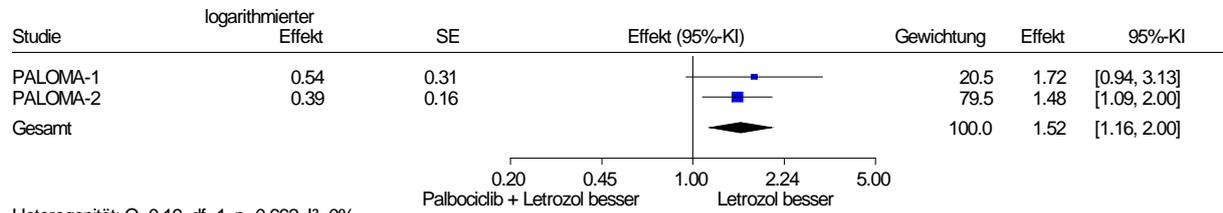


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Studie PALOMA-1, Datenschnitt vom 29.11.2013

Hinweis: Kaplan-Meier-Kurven zu den weiteren in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Überlebenszeitanalysen, finden sich in Modul 4 A des pU.

Anhang C – Metaanalysen

Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol
 Schwere UE ohne Laborwerte
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.19$, $df=1$, $p=0.662$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.03, $p=0.002$, Tau=0

Abbildung 3: Metaanalyse der Hazard Ratios zu schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2, ohne Berücksichtigung von UE, die auf Laborwerten beruhen

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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