

IQWiG-Berichte – Nr. 508

**Palbociclib
(Mammakarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-74**

Addendum

Auftrag: A17-15
Version: 1.0
Stand: 28.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Palbociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-74

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.04.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-15

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Christoph Schürmann

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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3.....	2
2.1.1 Datenschnitte für die Studie PALOMA-3 und Konsequenzen für die Bewertung.....	2
2.1.2 Nachgereichte Daten zu UE (1. Datenschnitt vom 05.12.2017)	5
2.1.3 Nachgereichte Daten zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 05.12.2014).....	6
2.1.4 Menopausenstatus der Patientinnen in der Studie PALOMA-3.....	7
2.2 Bewertung der Zusatzauswertungen der unerwünschten Ereignisse der Studie PALOMA-2.....	7
2.3 Bewertung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten (intravenösen) Chemotherapie	10
2.4 Validierung des Surrogatendpunktes progressionsfreies Überleben.....	13
3 Literatur	18
Anhang A – Design, Charakteristika und Ergebnisse der Studie PALOMA-3	20
Anhang B – Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Studie PALOMA-2	39
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-3.....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Vergleich ausgewählter Endpunkte zu UE zwischen dem 1. (05.12.2014) und 3. Datenschnitt (31.07.2015), Studie PALOMA-3.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PALOMA-3 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	21
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	22
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	24
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation).....	25
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation).....	27
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014.....	28
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014	31
Tabelle 9: Ergebnisse (PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden [intravenösen] Chemotherapie – Zeit bis zum Ereignis), PALOMA-3 – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Datenschnitt 05.12.2014.....	32
Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014).....	34
Tabelle 11: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014).....	36
Tabelle 12: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)	37
Tabelle 13: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)	38
Tabelle 14: Ergebnisse (PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden [intravenösen] Chemotherapie – Zeit bis zum Ereignis) – Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol.....	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Lungenembolie aus der Studie PALOMA-2, Datenschnitt vom 26.02.2016	9
Abbildung 2: Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben – Relevanter Studienpool inklusive aller PALOMA-Studien und der Studie Bergh 2012 mit Angabe der Konfidenz- und Prädiktionsintervalle.....	15
Abbildung 3: Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben – Relevanter Studienpool inklusive aller PALOMA-Studien, unter Berücksichtigung des aktuellsten Datenschnitts der Studie PALOMA-3, mit Angabe der Konfidenz- und Prädiktionsintervalle.....	16
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie PALOMA-2, Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Datenschnitt vom 26.02.2016.....	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-3, Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Datenschnitt vom 05.12.2014.....	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie PALOMA-3, Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Datenschnitt vom 05.12.2014.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	lutinisierendes Hormon Releasing-Hormon
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
PRO	Patient reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	Zeit bis zur Progression
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-74 (Palbociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seiner Stellungnahme vom 23.03.2017 [2] weitere Daten zu den Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 vorgelegt, die über die Angaben im Dossier zu Palbociclib [3] hinausgehen.

Der Auftrag des G-BA umfasst die folgenden Punkte:

Studie PALOMA-3

- Auswertung der Studienergebnisse unter Berücksichtigung der zusätzlichen Analysen in der Stellungnahme des pU und unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Studie PALOMA-2

- Bewertung der Zusatzauswertungen der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Stellungnahme des pU unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ (PFS) und „Zeit bis zur ersten (intravenösen) Chemotherapie“ für die Studien PALOMA-2 und PALOMA-3

- Methodische Bewertung der Endpunkte mit hierauf basierender Darlegung der Ergebnisse.

Validierung des Surrogatendpunktes PFS

- Bewertung der Zusatzanalysen zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS für das Gesamtüberleben aus der Stellungnahme des pU unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

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

2 Bewertung

In den nachfolgenden Abschnitten werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Sie teilen sich wie folgt auf:

- Abschnitt 2.1: Bewertung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3
- Abschnitt 2.2: Bewertung der Zusatzaanalysen zu UE der Studie PALOMA-2
- Abschnitt 2.3: Bewertung der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten (intravenösen) Chemotherapie der Studien PALOMA-2 und PALOMA-3
- Abschnitt 2.4: Bewertung der Zusatzanalysen zur Validierung des Surrogatendpunkts PFS

2.1 Bewertung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3

Die Studie PALOMA-3 ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich der Kombination von Palbociclib + Fulvestrant mit Fulvestrant. Der pU hat diese Studie in seinem Dossier zur Bestimmung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zu einer Behandlung mit Fulvestrant bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, herangezogen (Fragestellungen B1 und B2 der Dossierbewertung A16-74 zu Palbociclib [1]). Die Studie PALOMA-3 wurde nicht in die Dossierbewertung zu Palbociclib eingeschlossen, da Fulvestrant für beide Fragestellungen keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Für die Population B1 ist die Therapie mit Fulvestrant nicht zugelassen, was die deutsche Zulassungsbehörde BfArM auf Anfrage bestätigte [4]. Für die Population B2 ist Fulvestrant keine Umsetzung einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus (näheres hierzu siehe Dossierbewertung A16-74 zu Palbociclib [1]). Diese Einschätzung wird auch durch die vom pU nachgereichten Daten zur PALOMA-3-Studie nicht geändert.

2.1.1 Datenschnitte für die Studie PALOMA-3 und Konsequenzen für die Bewertung

Für die Studie PALOMA-3 legt der pU Ergebnisse zu 4 verschiedenen Datenschnitten vor. Allerdings ist die Datenlieferung des pU unvollständig, da er nicht für alle Datenschnitte die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vollständig berichtet.

Datenschnitt vom 05.12.2014

Der in Modul 5 des Dossiers des pU vorgelegte Studienbericht der Studie PALOMA-3 basiert auf dem 1. Datenschnitt vom 05.12.2014. Er enthält Angaben zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie sowie zum PFS. Dabei waren die Analysen zu spezifischen UE unvollständig. In seiner Stellungnahme reicht der pU ausschließlich Daten zu diesem Datenschnitt nach, und zwar zu UE und zu patientenberichteten Endpunkten (PRO). Diese Nachreichung ist jedoch für UE erneut selektiv und unvollständig (siehe Abschnitt 2.1.2), für PRO sind die nachgereichten Daten nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.1.3).

Datenschnitt vom 16.03.2015

Für den 2. Datenschnitt vom 16.03.2015 wurden vom pU Ergebnisse auf Anforderung des G-BA nach Einreichung des Dossiers nachgereicht. Der pU hat eine Aktualisierung der PFS-Auswertung sowie relative Häufigkeiten der Todesfälle bis zu diesem Zeitpunkt vorgelegt, jedoch keine Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens. Auch Ergebnisse zu sonstigen Endpunkten einschließlich Symptomen, Lebensqualität und UE fehlen.

Datenschnitt vom 31.07.2015

Mit seinem Dossier hat der pU auch Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 eingereicht. Dabei hat der pU nur Angaben zu jenen UE vorgelegt, die er auch für den 1. Datenschnitt vom 05.12.2014 berichtet hat. Daten zu sonstigen UE sowie zu sonstigen Endpunkten einschließlich Mortalität, PFS, Symptomen und Lebensqualität fehlen.

Datenschnitt vom 23.10.2015

In Modul 5 des Dossiers hatte der pU auch Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 23.10.2015 vorgelegt. Es handelt sich dabei um eine weitere Aktualisierung der PFS-Auswertung sowie relative Häufigkeiten der Todesfälle bis zu diesem Zeitpunkt, jedoch ebenfalls keine Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens. Auch fehlen wiederum Ergebnisse zu sonstigen Endpunkten einschließlich Symptomen, Lebensqualität und UE.

Konsequenzen für die Bewertung der Studie PALOMA-3

Die Darstellung der Datenlage für die einzelnen Datenschnitte zeigt, dass der pU für die 3 aktuellsten Datenschnitte die Daten nur rudimentär und für den ersten Datenschnitt ebenfalls unvollständig vorgelegt hat. Für den 1. Datenschnitt zum 05.12.2014 liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE) vor, die Auswertungen zu spezifischen UE sind jedoch selektiv. Für die nachfolgenden 3 Datenschnitte legt der pU jeweils nur Auswertungen zum PFS und zu Todesfällen (2. und 4. Datenschnitt) beziehungsweise selektiv zu einzelnen UE vor.

Die geschilderte Unvollständigkeit der Datenlieferung ist bewertungsrelevant. Tabelle 1 zeigt eine vergleichende Betrachtung der vorhandenen Ergebnisse zu den Gesamtraten zu UE zwischen dem 1. Datenschnitt vom 05.12.2014 und dem 3. Datenschnitt vom 31.07.2015. Außerdem sind exemplarisch für einige spezifische UE die Ergebnisse zu beiden Datenschnitten gegenübergestellt. Dieser Vergleich zeigt, dass auch nach dem 1. Datenschnitt in bedeutsamem Ausmaß patientenrelevante Ereignisse (hier UE) auftreten. Daraus folgt auch, dass die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Symptomen zum Datenschnitt vom 05.12.2014, und damit der Datenschnitt insgesamt, für die Beurteilung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3 nicht ausreichend sind. Für eine sachgerechte Bewertung der Studie PALOMA-3 sind Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum aktuellsten verfügbaren Datenschnitt erforderlich.

Tabelle 1: Vergleich ausgewählter Endpunkte zu UE zwischen dem 1. (05.12.2014) und 3. Datenschnitt (31.07.2015), Studie PALOMA-3

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
SUE					
Datenschnitt 05.12.2014	345	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (9,6)	172	n. e. [10,5; n. e.] 24 (14,0)	0,66 [0,39; 1,11]; 0,116
Datenschnitt 31.07.2015	345	n. e. [n. e.; n. e.] 53 (15,4)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (18,0)	0,80 [0,51; 1,24]; 0,318
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
Datenschnitt 05.12.2014	345	1,0 [0,9; 1,0] 242 (70,1)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (18,0)	6,19 [4,25; 9,02]; < 0,001
Datenschnitt 31.07.2015	345	1,0 [0,9; 1,0] 263 (76,2)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (22,7)	5,68 [4,05; 7,98]; < 0,001
Abbruch wegen UE (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)					
Datenschnitt 05.12.2014	345	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (3,8)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (4,1)	0,95 [0,38; 2,37]; 0,904
Datenschnitt 31.07.2015	345	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,5)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (3,5)	1,55 [0,62; 3,87]; 0,348
Übelkeit					
Datenschnitt 05.12.2014	345	n. e. [n. e.; n. e.] 100 (29,0)	172	10,8 [10,8; n. e.] 45 (26,2)	1,12 [0,79; 1,60]; 0,514
Datenschnitt 31.07.2015	345	n. e. [n. e.; n. e.] 117 (33,9)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 48 (27,9)	1,25 [0,90; 1,76]; 0,185
Verminderter Appetit					
Datenschnitt 05.12.2014	345	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (12,8)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (7,6)	1,68 [0,90; 3,11]; 0,098
Datenschnitt 31.07.2015	345	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (15,7)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (8,1)	1,90 [1,06; 3,43]; 0,029
Infektionen (SOC)					
Datenschnitt 05.12.2014	345	12,1 [n. e.; n. e.] 118 (34,2)	172	n. e. [9,5; n. e.] 42 (24,4)	1,48 [1,04; 2,10]; 0,030
Datenschnitt 31.07.2015	345	14,8 [10,2; n. e.] 162 (47,0)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 53 (30,8)	1,62 [1,18; 2,20]; 0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Vergleich ausgewählter Endpunkte zu UE zwischen dem 1. (05.12.2014) und 3. Datenschnitt (31.07.2015), Studie PALOMA-3 (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
Influenza					
Datenschnitt 05.12.2014	345	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (0,9)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (4,7)	0,18 [0,05; 0,69]; 0,005
Datenschnitt 31.07.2015	345	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (2,6)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (4,7)	0,53 [0,21; 1,38]; 0,189
<p>a: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Der Vollständigkeit halber enthält Anhang A Angaben zu den Studiencharakteristika, zur Patientenpopulation sowie zum Verlauf der Studie PALOMA-3. Zudem werden in Anhang A die Ergebnisse des 1. Datenschnittes vom 05.12.2014 dargestellt.

2.1.2 Nachgereichte Daten zu UE (1. Datenschnitt vom 05.12.2017)

Der pU legt mit seiner Stellungnahme Überlebenszeitanalysen zu spezifischen UE vor, die nicht in Modul 4B des Dossiers enthalten sind.

In Modul 4B des Dossiers gibt der pU an, UE darstellen zu wollen, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen eines Studienarmes auftraten, sowie „UE von besonderem Interesse“ (gemäß Fachinformation von Palbociclib und Fulvestrant). Die Auswahl des pU war in seinem Dossier jedoch unvollständig, da nicht für alle UE, die dieses Kriterium erfüllten, Überlebenszeitanalysen vorgelegt wurden. Mit seiner Stellungnahme reicht der pU daher die aus seiner Sicht fehlenden Auswertungen zu UE nach. Allerdings berichtet der pU nur Auswertungen auf Basis der bevorzugten Bezeichnungen (PT) und nur selektiv für einzelne Systemorganklassen (SOC) (Augenerkrankungen, Herzerkrankungen, Infektionen).

Darüber hinaus stellt der pU in seiner Stellungnahme Ergebnisse zu UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 dar. Die Auswahl entspricht dabei jener für UE insgesamt (s. o.). Auch diese Auswahl von Endpunkten ist unvollständig, denn zum einen verzichtet der pU wiederum größtenteils auf die Darstellung von SOCs, zum anderen schließt er einige UE vom CTCAE Grad 3 oder 4

nicht ein, obwohl sie mit vergleichbarer Häufigkeit auftreten wie andere von ihm ausgewertete UE (z. B. Aszites, pathologische Fraktur und Hypertonie).

Schließlich fehlen sowohl in Modul 4B des Dossiers als auch in der Stellungnahme des pU Überlebenszeitanalysen zu einzelnen schwerwiegenden UE (SUE).

Zusammenfassend sind die Daten des pU zu spezifischen UE damit weiterhin unvollständig.

Eine Übersicht über alle UE (SOC und PT), die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen eines Studienarmes auftraten, befindet sich in den Tabelle 10 in Anhang A des vorliegenden Addendums.

2.1.3 Nachgereichte Daten zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 05.12.2014)

Mit dem Dossier hatte der pU Auswertungen zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, vorgelegt. Die Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung) entsprachen den für die Studie PALOMA-3 vorab definierten Auswertungen. Es zeigten sich teils Ergebnisse zugunsten von Palbociclib (Schmerzen, emotionale Funktion), teils zuungunsten von Palbociclib (Belastung durch Haarausfall, sexueller Genuss; siehe auch Tabelle 7 und Tabelle 8 in Anhang A). Insgesamt war kein Vor- oder Nachteil von Palbociclib im Bereich der Symptome oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableitbar.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zusätzliche Auswertungen zu den Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 nachgereicht. Dabei handelt es sich um Responderanalysen mit einem post-hoc definierten und gegenüber der Studienplanung veränderten Responsekriterium. Während im Studienprotokoll und im Dossier das Responsekriterium „Verschlechterung um mindestens 10 Punkte“ lautete, wurde das Responsekriterium in der Stellungnahme um das Kriterium „keine Verbesserung über den Wert zu Studienbeginn“ erweitert. Diese Operationalisierung ist weder im Protokoll zur Studie PALOMA-3 noch in Modul 4B des Dossiers beschrieben. Der pU liefert für dieses Responsekriterium zudem keine wissenschaftliche Begründung, dass es validiert oder etabliert ist [2,5]. Nach Aussage des pU in der Stellungnahme heben diese Auswertungen die Patientenrelevanz noch stärker hervor und werden gezeigt, „um den mittels der patientenberichteten Fragebögen erhobenen positiven Effekten [...] noch mehr Gewicht zu verleihen“ [2]. Entsprechend zeigen diese Auswertungen durchweg eine Veränderung der Effekte zugunsten von Palbociclib. Die zugehörigen Daten sind Tabelle 8 bis Tabelle 10 der Stellungnahme des pU zu entnehmen [2].

Die nachträglichen Auswertungen wurden ohne Verweis auf die Dossierbewertung vorgelegt und ausweislich der Datumsangabe in den Unterlagen des pU bereits vor Dossiereinreichung, und in Kenntnis der Daten, nämlich im August 2015 [5], erstellt.

Zusammenfassend sind die post-hoc und in Kenntnis der Daten generierten Analysen zu einem wissenschaftlich nicht begründeten Responsekriterium nicht verwertbar.

2.1.4 Menopausenstatus der Patientinnen in der Studie PALOMA-3

Wie bereits in der Nutzenbewertung zu Palbociclib dargelegt wurden in die Studie PALOMA-3 sowohl Patientinnen in Erstlinientherapie als auch in Zweitlinientherapie für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs eingeschlossen. Diese konnten wiederum prä- / perimenopausal oder postmenopausal sein. Der G-BA hat, entsprechend der Zulassung für die Bereits vorhandenen Therapieoptionen, für die Behandlung in der Zweitlinie unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien je nach Menopausenstatus festgelegt, was sich in entsprechenden Fragestellungen B1 und B2 niederschlägt [1].

Der pU legt in Modul 4B seines Dossiers Subgruppenanalysen zum Merkmal Menopausenstatus vor, allerdings nur für die Gesamtpopulation, d. h. kombiniert für die Erst- und Zweitlinientherapie. Dabei zeigen die Interaktionstests für die bewertungsrelevanten Items 2 Hinweise auf (in jeweils 1 Subskala des EORTC QLQ-C30 bzw. -BR23) und 1 Beleg für eine Effektmodifikation (für ein spezifisches UE). Analysen innerhalb der Population der Patientinnen in Zweitlinientherapie fehlen. Zusätzliche relevante Interaktionen durch das Merkmal Menopausenstatus innerhalb der Zweitlinientherapie sind daher nicht auszuschließen. Im Anhang A sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 dargestellt, unabhängig vom Menopausenstatus und unabhängig von der Therapielinie.

2.2 Bewertung der Zusatzauswertungen der unerwünschten Ereignisse der Studie PALOMA-2

Bewertung der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Dossierbewertung A16-74 zu Palbociclib wurden die Ergebnisse zu Überlebenszeitanalysen spezifischer UE nicht dargestellt, da der pU solche Analysen nur selektiv und auch für sein eigenes Auswahlkriterium unvollständig durchgeführt hatte [1].

Mit der Stellungnahme reicht der pU weitere Überlebenszeitanalysen zu UE nach, allerdings sind die Auswertungen auch bei Ergänzung der nachgereichten Analysen unvollständig. Wie auch bei der Studie PALOMA-3 (siehe Abschnitt 2.1) fehlen weitgehend Auswertungen auf SOC-Ebene, und es fehlen zu einzelnen PT Analysen, obwohl das vom pU gewählte Kriterium erfüllt wird (z. B. für UE vom CTCAE Grad 3 oder 4: Pneumonie, Synkope, Hypertonie). Dies gilt für UE insgesamt wie für UE des Schweregrads 3 oder 4 gleichermaßen. Überlebenszeitanalysen zu spezifischen SUE fehlten bereits im Dossier vollständig und wurden auch mit der Stellungnahme nicht nachgereicht.

Insgesamt sind auch mit den nachgereichten Analysen die Auswertungen zu spezifischen UE der Studie PALOMA-2 weiterhin unvollständig, weshalb auf eine Darstellung der UE-Daten aus der Stellungnahme verzichtet wird.

Beurteilung der Beobachtungszeiten von UE in der Studie PALOMA-2

In der Anhörung wurden mögliche Diskrepanzen zwischen den Angaben im Dossier zur Beobachtungsdauer für UE und der aus einzelnen Überlebenszeitanalysen ableitbaren Beobachtungsdauer diskutiert. Konkret sollten laut Angaben des pU UE bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben werden, wobei laut Studienprotokoll die Behandlung in der Regel mit der Progression beendet werden sollte. Es wäre daher zu erwarten, dass die mediane Beobachtungsdauer ca. 28 Tage länger ist als die mediane Behandlungsdauer. Die Informationen aus den vom pU zusätzlich zum Studienbericht vorgelegten Überlebenszeitanalysen legen jedoch nahe, dass dies nicht der Fall ist.

Eine Auswertung von UE über den Zeitpunkt der Progression (bzw. des Behandlungsendes) hinaus führt dazu, dass nicht nur UE unter Behandlung mit der Studienmedikation erfasst werden, sondern auch solche UE, die unter Behandlung mit Folgebehandlungen, einschließlich Chemotherapie, auftreten. Dies hat Implikationen für die Beurteilung des Endpunkts Zeit bis zur nächsten (intravenösen) Chemotherapie, den der pU als patientenrelevant in sein Dossier eingeschlossen hat. Der pU hat die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unter anderem mit der ausgeprägten Toxizität zytostatischer Chemotherapien begründet [3]. Die Kenntnis der tatsächlichen Erfassungsdauer der UE in der Studie PALOMA-2 ist somit relevant für die Beurteilung dieses Endpunkts.

Die mediane Behandlungsdauer im Palbociclib + Letrozol-Arm betrug 617,5 Tage (ca. 20,5 Monate), im Letrozolarm 420 Tage (ca. 14 Monate) [6]. Die mediane Beobachtungsdauer für UE müsste demnach 28 Tage länger sein, also ca. 21,5 Monate im Palbociclib + Letrozol-Arm beziehungsweise ca. 15 Monate im Letrozolarm betragen. Die tatsächliche Beobachtungsdauer für UE lässt sich aus einer Überlebenszeitanalyse für ein spezifisches UE abschätzen, das nicht oder nur in wenigen Fällen aufgetreten ist. Denn bei einem solchen UE entsprechen die Angaben der Anzahl der Patienten unter Risiko der tatsächlichen Anzahl an Beobachtungen, da nur Zensierungen (= Beobachtungsende) die Zahlen unter Risiko reduzieren, nicht aber Ereignisse selbst.

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für einen solchen Endpunkt, hier das UE Lungenembolie.

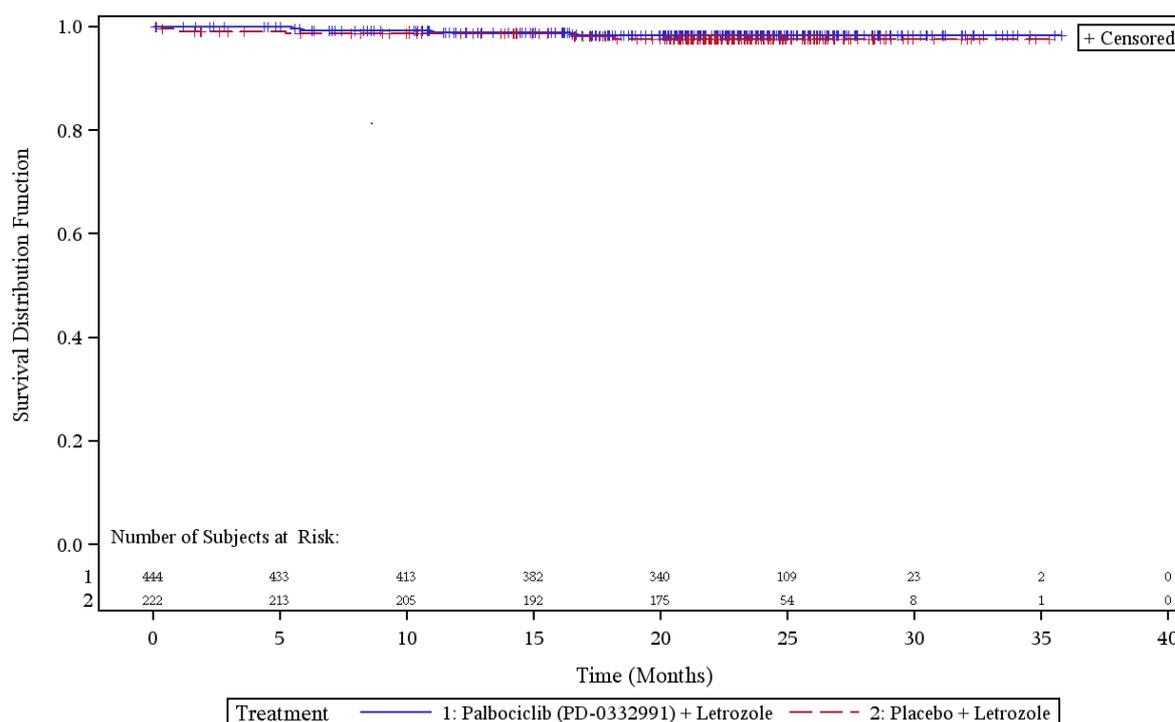


Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Lungenembolie aus der Studie PALOMA-2, Datenschnitt vom 26.02.2016

Wie oben angegeben waren gemäß Studienbericht der Studie PALOMA-2 zu Monat 14 nur noch ca. 50% der Patientinnen des Letrozolarms unter Behandlung. 28 Tage später (zu Monat 15) wäre demnach zu erwarten, dass nur noch ca. 50 % der Patientinnen unter Beobachtung für UE stehen. Aus den Angaben der „Numbers of Subjects at Risk“ in Abbildung 1 ist jedoch ersichtlich, dass die Nachbeobachtung erheblich länger war: Zu Monat 15 waren noch 192 der ursprünglich 222 Patientinnen des Letrozolarms unter Beobachtung (ca. 86 %), zu Monat 20 immer noch 175 von 222 Patientinnen (ca. 79 %). Auch die Tatsache, dass zu Monat 20 im Palbociclib + Letrozol-Arm mit 77 % (340 von 444 Patientinnen) ein geringerer Anteil unter Beobachtung ist als im Letrozolarm, obwohl die mediane Behandlungsdauer im Palbociclib + Letrozol-Arm erheblich länger war, spricht dafür, dass die Beobachtungsdauer von der Behandlungsdauer unabhängig ist. Es ist daher auf Basis der vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen davon auszugehen, dass die Patientinnen auch für UE deutlich länger als 28 Tage nach Behandlungsende beobachtet wurden.

Es kann sogar angenommen werden, dass auch für UE wie für das Gesamtüberleben kein vorzeitiges Beobachtungsende erfolgte, sondern die Patientinnen bis Studienende beobachtet wurden. Denn für das Gesamtüberleben wird im Studienbericht eine mediane Beobachtungsdauer von 23 (Palbociclibarm) bzw. 22,3 Monaten (Letrozolarms) angegeben. Aus Abbildung 1 ist ableitbar, dass die mediane Beobachtungsdauer für UE in beiden Gruppen zwischen 20 Monaten (jeweils etwas weniger als 80% der Patientinnen noch unter

Beobachtung) und 25 Monaten (jeweils etwa 25 % der Patientinnen noch unter Beobachtung) liegt.

Zusammenfassend ist auf Basis der vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen davon auszugehen, dass die vom pU vorgelegten Analysen zu UE den gesamten Studienzeitraum umfassen. Sie erlauben daher auch eine Beurteilung etwaiger UE, die nach Beginn einer Folgetherapie auftreten (siehe Abschnitt 2.3).

2.3 Bewertung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten (intravenösen) Chemotherapie

In den Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 wurden auch die Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten (intravenösen) Chemotherapie erhoben. Diese Endpunkte wurden in der Dossierbewertung A16-74 als nicht unmittelbar patientenrelevant beurteilt [1]. Dies entsprach auch der Beratung des pU durch den G-BA [7].

Methodische Bewertung des Endpunkts PFS

Progression, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezogen auf das PFS wurde in der Beratung des G-BA angegeben, dass die Feststellung einer Progression allein auf Grundlage radiologischer Befunde einen nicht unmittelbar patientenrelevanten Befund darstellt [7]. Es wurde daher eine gemeinsame Analyse des PFS mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität empfohlen.

In beiden Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 stellte das PFS einen kombinierten Endpunkt aus Versterben und radiologischer Progression dar. Allerdings waren die Progressionsereignisse in beiden Studien nahezu ausschließlich radiologische Progressionen ohne Versterben (PALOMA-2: 317 von 331 Ereignissen [96 %]; PALOMA-3: 191 von 195 Ereignissen [98 %], 1. Datenschnitt vom 05.12.2014). Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse sind die Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität daher von erheblicher Bedeutung. Diese zeigten für die Studie PALOMA-2 kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Dossierbewertung A16-74 [1]), für die Studie PALOMA-3 in der Gesamtschau keinen Vor- oder Nachteil für Palbociclib (siehe Anhang A). In beiden Fällen war das verlängerte PFS unter Palbociclib demnach nicht mit einem Vorteil im Bereich der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden.

Einschränkend ist anzumerken, dass die patientenberichteten Endpunkte (PRO) zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur bis zur Progression ausgewertet wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Welche Auswirkungen eine Progression langfristig auf diese Endpunkte hat, lässt sich daraus nicht beurteilen. Für die PALOMA-2-Studie wurden Daten zwar auch über die Progression hinaus erhoben, eine Analyse unter Berücksichtigung des gesamten Beobachtungszeitraums hat der pU jedoch in seinem Dossier nicht vorgelegt. Da in der Dossierbewertung A16-74 darauf hingewiesen wurde, dass die PRO-Auswertungen gemäß Angaben des pU im Modul 4A

seines Dossiers nicht den gesamten Beobachtungszeitraum umfassten, hat der pU hierzu mit seiner Stellungnahme Analysen nachgereicht. Er hat dabei jedoch lediglich eine isolierte Analyse der PRO-Daten nach Progression bei Patienten mit Erhebung nach Progression vorgelegt. Eine Analyse, die die Erhebungen vor und nach Progression gemeinsam und für alle randomisierten Patienten berücksichtigt, fehlt. Der pU gibt an, dass die nachgereichte Postprogressionsanalyse, wie auch die Analyse für den Zeitraum bis zur Progression, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt [2].

PFS als Surrogatendpunkt

In seinem Dossier hat der pU versucht, PFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben zu validieren. In der Dossierbewertung A16-74 wurde dargestellt, dass ein ausreichender Nachweis dazu nicht vorliegt [1]. Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Analysen hierzu vorgelegt. Auch aus diesen nachgereichten Analysen ergibt sich ein solcher Nachweis nicht (siehe Abschnitt 2.4).

Weitere Validierungsanalysen (z.B. zur Validierung von PFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität) hat der pU nicht vorgelegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die beobachteten Unterschiede im Endpunkt PFS sowohl in der Studie PALOMA-2 als auch in der Studie PALOMA-3 nahezu ausschließlich durch radiologische Ereignisse bedingt. Aus den vorgelegten Ergebnissen geht nicht hervor, dass diese radiologische Progression mit einer Verschlechterung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Weiter geht daraus nicht hervor, dass eine verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die PFS-Ergebnisse der Studie PALOMA-2 sind in Tabelle 14 in Anhang B dargestellt, die der Studie PALOMA-3 in Tabelle 9 in Anhang A. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang C.

Methodische Bewertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten (intravenösen)

Chemotherapie

Bezogen auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie hat der G-BA den pU dahingehend beraten [7], dass sich ein hierauf basierender Vorteil in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, z. B. hinsichtlich einer Verringerung der Krankheitssymptome, einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder einer Verringerung der Nebenwirkungen. Hierfür sei die Datenerfassung dieser Endpunkte über den Zeitpunkt der Progression hinaus wichtig. Die vom pU vorgelegten Daten legen nahe, dass es diesbezüglich keine Vorteile für Palbociclib trotz verlängerter Zeit bis zur ersten Chemotherapie gibt.

Zeit bis zur ersten Chemotherapie, Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Studien PALOMA-2 und PALOMA-3 war die Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie im Vergleichsarm kürzer als im Palbociclibarm (siehe Tabelle 9 in Anhang A und Tabelle 14 in Anhang B). Dies ist kongruent zur höheren Rate radiologischer Progressionen in den beiden Vergleichsarmen, jeweils im Vergleich zum Palbociclibarm. Wie oben im Zusammenhang mit dem Endpunkt PFS angegeben, geht aus den vom pU vorgelegten Daten nicht hervor, dass die höhere radiologische Progressionsrate und verkürzte Zeit bis zur radiologischen Progression mit einer Verschlechterung der Symptome oder der Lebensqualität verbunden ist. Dies gilt dementsprechend auch für eine Verkürzung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie.

Zeit bis zur ersten Chemotherapie und Nebenwirkungen

Bezogen auf Nebenwirkungen legen die Auswertungen des pU zu UE der Studie PALOMA-2 nahe, dass sich auch diesbezüglich kein Vorteil für Palbociclib durch eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie ergibt. Für verschiedene UE zeigen sich Nachteile von Palbociclib im Vergleich zum Kontrollarm. Wie in Abschnitt 2.2 dargelegt, ist davon auszugehen, dass in den vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen die Beobachtungsdauer für UE der für das Gesamtüberleben entspricht, also vermutlich auch etwaige UE einer nachfolgenden Chemotherapie erfasst wurden. Es ist aus diesen Analysen des pU daher nicht ableitbar, dass der durch Palbociclib verursachte Schaden durch eine häufigere und frühere Chemotherapie im Kontrollarm relativiert würde.

Ob dies auch für die Studie PALOMA-3 gilt, ist mangels vergleichbarer UE-Analysen unklar.

Fehlende Berücksichtigung der Mortalität

Im Gegensatz zum Endpunkt PFS, bei dem auch das Versterben sinnvollerweise als negatives Ereignis erfasst wurde, hat der pU das Versterben beim Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie nicht berücksichtigt. Dies ist insbesondere für die Studie PALOMA-2 relevant. Ausweislich der Analysen des pU verstarben 13,3 % der Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Arm ohne eine nachfolgende intravenöse Chemotherapie gegenüber 9,0 % im Letrozolarm, entsprechend einer absoluten Differenz von 4,3 Prozentpunkten. Eine nachfolgende intravenöse Chemotherapie hatten 16,0 % der Patientinnen im Palbociclib + Letrozol-Arm erhalten gegenüber 23,0 % im Letrozolarm, entsprechend einer absoluten Differenz von 7,0 Prozentpunkten. Bei einer gemeinsamen Analyse des Versterbens und einer nachfolgenden Chemotherapie ergäbe sich eine Ereignisrate von 29,3 % im Palbociclibarm gegenüber 32,0 % im Letrozolarm, entsprechend einer absoluten Differenz von 2,7 Prozentpunkten. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall], eigene Berechnung: 0,92 [0,72; 1,16]; p = 0,486).

Für die Studie PALOMA-3 hat die fehlende Berücksichtigung der Todesfälle eine geringere Bedeutung, da der Unterschied in der Rate der Chemotherapien größer und der der nicht berücksichtigten Todesfälle geringer ist. Bei Kombination der Ereignisse ergibt sich eine

Ereignisrate von 12,2 % im Palbociclibarm und 19,2 % im Vergleichsarm, entsprechend einer absoluten Differenz von 7,0 %. Dieser Unterschied ist weiterhin statistisch signifikant (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall], eigene Berechnung: 0,63 [0,42; 0,96]; $p = 0,037$)

Auswirkung der Nebenwirkungen von Palbociclib auf Entscheidung über Folgetherapie

Unter Palbociclib traten sowohl in der Studie PALOMA-2 als auch in der Studie PALOMA-3 deutlich mehr UE auf als in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Insbesondere das Risiko für als schwer klassifizierte Neutropenien (CTCAE-Grade 3 oder 4) war erheblich erhöht.

Neutropenien stellen eine Gegenanzeige für die Behandlung mit bestimmten Chemotherapeutika dar. Dazu gehören u. a. die Wirkstoffe Capecitabin und Paclitaxel [8,9]. Dies gilt sogar bereits für Neutropenien mit einem geringeren Schweregrad (ab CTCAE-Schweregrad 2 [Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$]). Capecitabin und Paclitaxel waren die mit Abstand am häufigsten verwendeten Folgechemotherapeutika, sowohl in der PALOMA-2-Studie als auch in der PALOMA-3-Studie. Die durch Palbociclib verursachten Nebenwirkungen haben daher potenziell dazu beigetragen, dass im jeweiligen Palbociclibarm Folgechemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im jeweiligen Vergleichsarm. Analysen, die diesen Sachverhalt beleuchten, legt der pU nicht vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend geht aus den vorgelegten Ergebnissen nicht hervor, dass die Verkürzung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie unter der Vergleichstherapie mit einer Verschlechterung der Morbidität, einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder einer Relativierung des durch Palbociclib verursachten Schadens verbunden ist. Davon unabhängig zeigt sich bei Berücksichtigung der Todesfälle für Patientinnen in der Erstlinientherapie (Studie PALOMA-2) kein Vorteil von Palbociclib im Endpunkt Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie. Für Patientinnen der Zweitlinie (Studie PALOMA-3) wie der Erstlinie haben die durch Palbociclib verursachten Nebenwirkungen potenziell die Entscheidung über die Durchführung einer Folgechemotherapie beeinflusst. Das Ausmaß dieser Beeinflussung ist mangels Analysen unklar.

2.4 Validierung des Surrogatendpunktes progressionsfreies Überleben

Der pU präsentiert im Rahmen der Stellungnahme Zusatzanalysen zur Surrogatvalidierung und beschreibt, warum aus seiner Sicht aus diesen Analysen Aussagen zur Surrogateigenschaft des Endpunkts PFS für das Gesamtüberleben abgeleitet werden können.

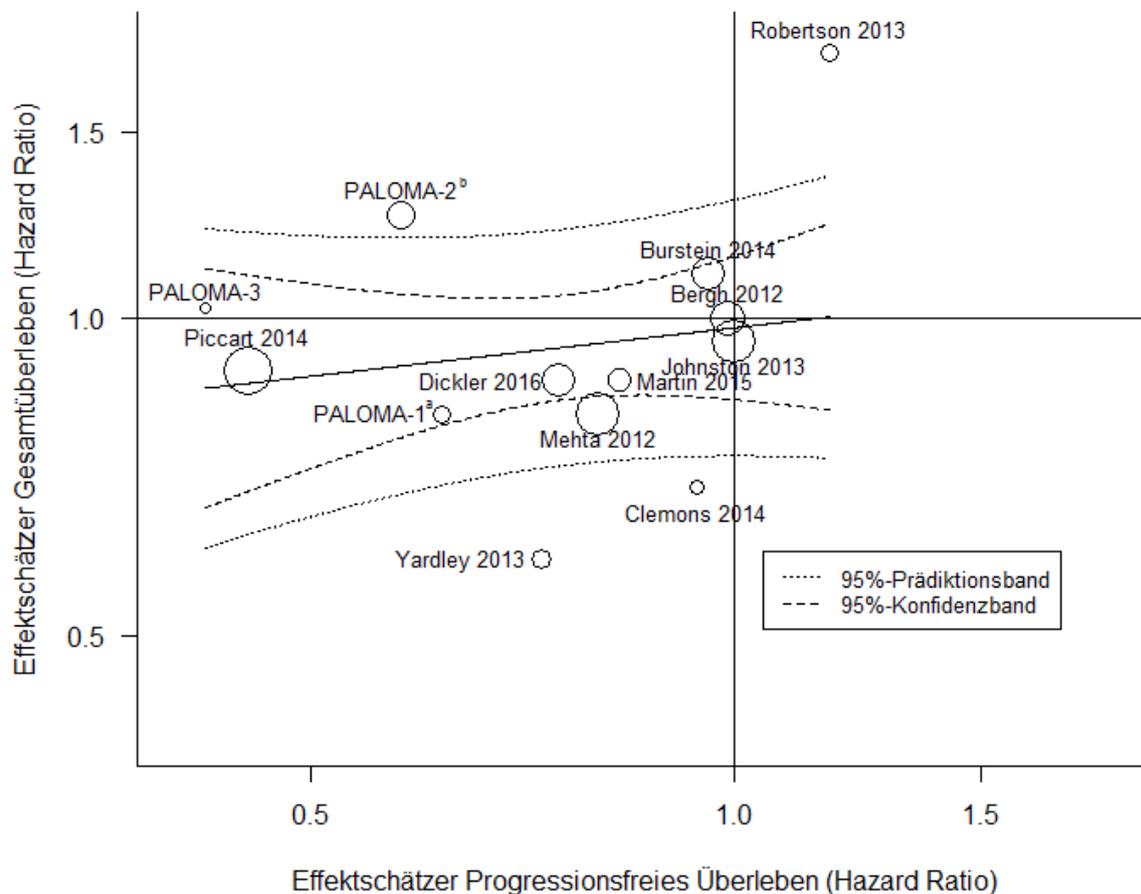
Der pU versucht in den Zusatzanalysen darzulegen, dass er sich bei der Surrogatvalidierung möglichst nahe am Vorgehen des IQWiG orientiert hat. Insbesondere ist aus seiner Sicht die Verwendung von Konfidenzintervallen anstelle von Prädiktionsintervallen für die Bestimmung des Surrogat Threshold Effects (STE) ausreichend. Er beruft sich dabei auf den Rapid Report A10-05 „Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie“ des IQWiG

[10] sowie auf eine Dossierbewertung zum Wirkstoff Dabrafenib aus dem Jahr 2013 [11]. Wie in der Methodik zur Surrogatvalidierung in der Dossierbewertung zu Dabrafenib beschrieben, wurden jedoch dort nicht Konfidenz- sondern Prädiktionsintervalle zur Ableitung des STE herangezogen. Der pU verweist auf die Bildunterschrift zu Abbildung 1 in der Dossierbewertung zu Dabrafenib [11], in der die Bezeichnung „Konfidenzintervall“ verwendet wird. Diese Bezeichnung ist jedoch nachvollziehbar nicht korrekt, wie sich aus der ausführlichen Beschreibung der Methodik im begleitenden Text ergibt. Das Heranziehen dieser Prädiktionsintervalle ergibt sich zudem bereits aus der Methodik zur Berechnung eines STE. Diese ist z. B. in Burzykowski 2005 beschrieben [12]. Wie auch der Rapid Report A10-05 verweist der pU selbst auf diese Publikation sowohl in seinem Dossier zu Palbociclib als auch in seiner Stellungnahme [2]. Die nachgereichten Analysen des pU unter Verwendung der Konfidenzintervalle sind daher nicht verwertbar.

Dem vom pU vorgeschlagenen Vorgehen, im Falle der Nutzung des Prädiktionsintervalls lediglich den Punktschätzer des Surrogatendpunktes heranzuziehen, wird nicht gefolgt, da dadurch eine Berücksichtigung der studienspezifischen Variabilität der zu bewertenden Einzelstudie entfällt.

Der pU weist zudem darauf hin, dass in einigen für die Surrogatvalidierung verwendeten Studien zwar der Endpunkt Zeit bis zur Progression statt PFS untersucht wurde, de facto die Operationalisierung des Endpunkts TTP jedoch der üblichen Operationalisierung des Endpunkts PFS entsprach (radiologische Progression oder Versterben). Der Ausschluss dieser Studien sei daher nicht gerechtfertigt. Tatsächlich entspricht die Operationalisierung des Endpunkts TTP in den beiden Studien Bergh 2012 [13] und Llombart-Cussac 2012 [14] der eines PFS. Allerdings vergleicht eine der Studien, Llombart-Cussac 2012, zwei Monotherapien miteinander und ist daher aus anderen Gründen (siehe Dossierbewertung A16-74 zu Palbociclib [1]) nicht für die Aufnahme in den Studienpool geeignet. Die in A16-74 dargestellte Analyse wurde jedoch um die Studie Bergh 2012 ergänzt. Diese Analyse ist in Abbildung 2 dargestellt. Für die Darstellung wurde, wie auch bei den Zusatzanalysen des pU angegeben, die Standardabweichung des Gesamtüberlebens berücksichtigt. Die Korrelation zwischen Gesamtüberleben und PFS liegt nach Einschluss der Studie Bergh 2012 bei $r = 0,358$ (95 %-KI: [-0,240; 0,759]) und ist weiterhin nicht statistisch signifikant (siehe auch Konfidenzintervallbänder in Abbildung 1). Ein STE lässt sich nicht ableiten.

Relevanter Studienpool inkl. aller PALOMA-Studien



a: In der Studie PALOMA-1 wurde für das PFS der Wert aus der verblindeten Auswertung herangezogen

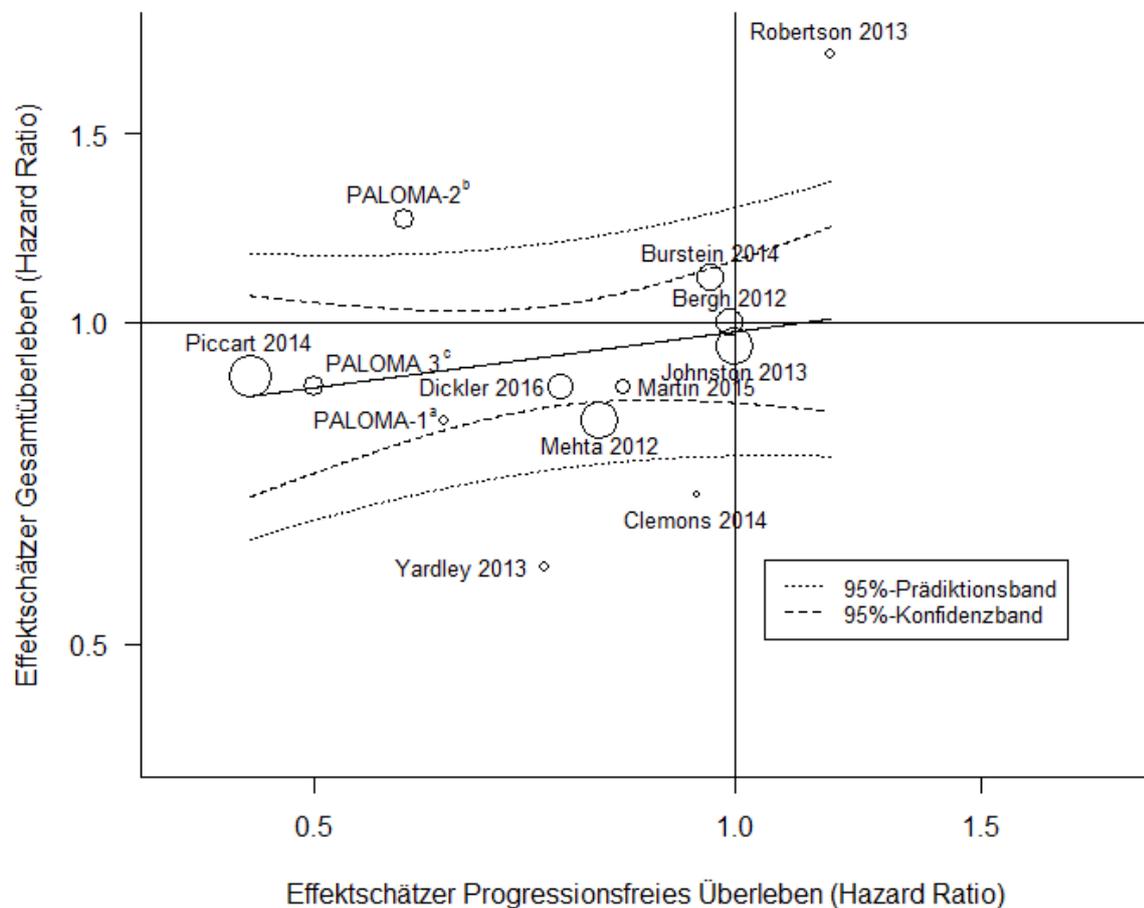
b: In der Studie PALOMA-2 lagen keine Angaben zum HR des Gesamtüberlebens vor, daher wurde näherungsweise das relative Risiko herangezogen.

Abbildung 2: Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben – Relevanter Studienpool inklusive aller PALOMA-Studien und der Studie Bergh 2012 mit Angabe der Konfidenz- und Prädiktionsintervalle

Einbindung des aktuellsten Datenschnitts der Studie PALOMA-3

Der pU legt in seiner Aktualisierung zum PFS vom 23.10.2015 für die Studie PALOMA-3 auch Angaben zu Todesfällen in der Studie vor, jedoch keine Überlebenszeitanalyse des Gesamtüberlebens. Da im Oktober 2015 aber bereits über 20 % der Patientinnen verstorben waren, verglichen mit etwas über 5 % im Dezember 2014, wird im Folgenden untersucht, wie sehr die Verwendung der Effektschätzung aus dem späteren Datenschnitt zu einer Änderung der geschätzten Korrelation führt. Da zu diesem Datenschnitt kein Hazard Ratio für das Gesamtüberleben vorliegt, wurde näherungsweise das relative Risiko eingesetzt.

Relevanter Studienpool inkl. aller PALOMA-Studien (Sensitivitätsanalyse)



a: In der Studie PALOMA-1 wurde für das PFS der Wert aus der verblindeten Auswertung herangezogen

b: In der Studie PALOMA-2 lagen keine Angaben zum HR des Gesamtüberlebens vor, daher wurde näherungsweise das relative Risiko herangezogen.

c: In der Studie PALOMA-3 lagen keine Angaben zum HR des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt des 23.10.2015 vor, daher wurde näherungsweise das relative Risiko herangezogen.

Abbildung 3: Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben – Relevanter Studienpool inklusive aller PALOMA-Studien, unter Berücksichtigung des aktuellsten Datenschnitts der Studie PALOMA-3, mit Angabe der Konfidenz- und Prädiktionsintervalle

Die Korrelation zwischen Gesamtüberleben und PFS liegt in dieser Analyse bei $r = 0,44$ (95 %-KI [-0,15; 0,80]) und ist nicht statistisch signifikant. Ein STE lässt sich daher auch unter Berücksichtigung des aktuellsten Datenschnitts der Studie PALOMA-3 vom 23.10.2015 nicht ableiten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ändert sich die Einschätzung der Dossierbewertung A16-74 durch die mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen des pU nicht: Es gibt keinen ausreichenden Nachweis dafür, dass PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Pfizer Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 491: Palbociclib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. URL: [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/stellungnahmeverfahren_im_Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/stellungnahmeverfahren_im_Dokument_Zusammenfassende_Dokumentation).
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4B [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 25.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1745/2016-11-22_Palbociclib_Modul4B.pdf.
4. Löbker W (BfArM). AW: Nachfrage zum Zulassungsstatus von Fulvestrant. E-Mail an Junge L (IQWiG). 05.04.2017.
5. Pfizer Pharma GmbH. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Of Fulvestrant (Faslodex®) With Or Without Pd-0332991 (Palbociclib) ± Goserelin In Women With Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer Whose Disease Progressed After Prior Endocrine Therapy; study A5481023 (PALOMA-3): Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
6. Pfizer Pharma GmbH. 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 (PALOMA-2): Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen-V; Beratungsanforderung 2015-B-148: Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebses. 2016.
8. Roche. Xeloda: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: www.fachinfo.de.
9. Celgene. Abraxane 5 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: www.fachinfo.de.

10. 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.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. 23.12.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
13. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 1919-1925.
14. Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer 2011; 118: 241-247.
15. Pfizer. IBRANCE 75/100/125 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 31.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
16. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 02.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Design, Charakteristika und Ergebnisse der Studie PALOMA-3

Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie PALOMA-3.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PALOMA-3 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PALOMA-3	RCT, doppelblind, parallel	Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem ^b oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs mit Progression ^c nach vorangegangener endokriner Therapie	Palbociclib + Fulvestrant (N = 347) Placebo + Fulvestrant (N = 174)	Screeningphase: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^d , symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer neuen oder zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung des Patienten oder Prüfarztes für Abbruch, Loss to Follow-up, Tod, oder Widerruf der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung	144 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 09/2013–01/2017	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptome, Gesundheitsstatus, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4B.</p> <p>b: Patientinnen die ausschließlich Knochenmetastasen oder blastische Metastasen aufwiesen sowie Patientinnen mit nicht kontrollierten oder symptomatischen viszeralen oder unkontrollierten oder symptomatischen ZNS-Metastasen waren ausgeschlossen.</p> <p>c: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern (postmenopausale Patientinnen) bzw. Tamoxifen (prä- / perimenopausale Patientinnen) oder Progression während oder innerhalb eines Monats nach Therapie mit Aromatasehemmern für fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebs (postmenopausale Patientinnen) bzw. endokriner Therapie für fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebs (prä- / perimenopausale Patientinnen). In Ergänzung zur endokrinen Therapie war eine Chemotherapie für fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebs erlaubt.</p> <p>d: Patientinnen konnten nach Ermessen der Prüfarzte über die Progression hinaus weiter die Studienmedikation erhalten, sofern dies im Interesse der Patientinnen lag und solange noch keine Folgetherapie begonnen wurde.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
PALOMA-3	Palbociclib 125 mg/Tag, oral in den Wochen 1-3 eines 28-tägigen Zyklus + Fulvestrant ^a 500 mg i.m., Tag 1 und 15 im ersten Zyklus, danach alle 28 Tage ab Tag 1 prä-/perimenopausale Patientinnen: Goserelin s.c., alle 28 Tage für Palbociclib Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich keine Dosisanpassung für Fulvestrant möglich, verzögerte Verabreichung war erlaubt	Placebo, oral in den Wochen 1-3 eines 28-tägigen Zyklus + Fulvestrant ^a 500 mg i.m., Tag 1 und 15 im ersten Zyklus, danach alle 28 Tage ab Tag 1 prä-/perimenopausale Patientinnen: Goserelin s.c., alle 28 Tage keine Dosisanpassung für Fulvestrant möglich, verzögerte Verabreichung war erlaubt	Nicht erlaubte Vorbehandlung: ▪ Vorbehandlung mit CDK-Inhibitoren, Fulvestrant, Everolimus, PI3K-mTOR-Inhibitoren Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ andere Krebstherapien ▪ starke CYP3A Inhibitoren und Inhibitoren; moderate CYP3A Inhibitoren und Inhibitoren waren erlaubt ▪ Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können ▪ Hormonersatztherapie, topische Östrogene, Megestrolacetat und selektive Östrogenrezeptormodulatoren ▪ Antikoagulantien, Protonenpumpenhemmer
a: Fulvestrant konnte nach Abbruch von Palbociclib oder Placebo als Monotherapie weiter verabreicht werden CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CYP3A: Cytochrom P450 Leberenzyme; i.m.: intramuskulär; PI3K-mTOR: Phosphoinositid 3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus			

Die Studie PALOMA-3 ist eine randomisierte, verblindete Studie zum Vergleich der Wirkstoffkombination Palbociclib + Fulvestrant mit Fulvestrant. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, humaner epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Definition von Hormonrezeptor-positiv umfasste dabei Östrogenrezeptor (ER)-positive oder Progesteronrezeptor (PR)-positive Patientinnen. Die Teilnehmerinnen mussten mit mindestens einer endokrinen Therapie vorbehandelt sein. Vorausgesetzt wurde

- eine Progression der Erkrankung während oder bis 12 Monate nach einer adjuvanten endokrinen Therapie oder
- eine Progression während oder bis 1 Monat nach einer endokrinen Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung.

Der pU unterscheidet nach dem Menopausenstatus der Patientinnen, indem postmenopausale Frauen nur nach Vortherapie mit einem Aromatasehemmer eingeschlossen werden konnten, prä-/ perimenopausale Frauen aber nach Vortherapie mit Tamoxifen (wenn adjuvant

vorbehandelt) oder mit einer endokrinen Therapie allgemein (wenn für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium vorbehandelt).

Insgesamt wurden 521 Patientinnen im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Palbociclib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Sensitivität gegenüber der vorherigen Hormontherapie, Menopausenstatus und Vorliegen viszeraler Metastasen.

Die Behandlung mit Palbociclib in der Studie entsprach der Fachinformation [15]. Fulvestrant wurde hingegen nicht zulassungskonform verabreicht, da in die Studie PALOMA-3 auch Patientinnen eingeschlossen wurden, die mit Aromatasehemmern vorbehandelt waren. Fulvestrant ist jedoch nur für die Behandlung von Patientinnen zugelassen, die mit einem Antiöstrogen vorbehandelt sind [4,16]

Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen bis zur objektiven Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung, Notwendigkeit einer neuen oder zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin, die Behandlung abzusetzen, fortgeführt werden. Allerdings konnte die Behandlung mit der Studienmedikation über den Zeitpunkt der Progression hinaus fortgesetzt werden, wenn der Prüfarzt zu dem Entschluss gelangte, dass dies im besten Interesse der Patientin war, und solange keine weitere gegen die Krebserkrankung gerichtete Therapie begonnen wurde. Patientinnen, die die Behandlung mit Palbociclib oder Placebo während der Behandlungsphase beendeten, konnten mit einer Fulvestrant-Monotherapie weiterbehandelt werden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
PALOMA-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate für die ersten 9 Monate nach Ende der Behandlung, danach alle 6 Monate bis zum Tod, Loss to follow-up, oder Widerruf der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	bis Abbruch der Behandlung
Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen)	bis Abbruch der Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 – Funktionskalen)	bis Abbruch der Behandlung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	28 Tage nach Abbruch der Behandlung
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Nur das Gesamtüberleben sollte über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden. Die Beobachtungszeiten für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte können systematisch verkürzt sein, da sie regelhaft nur für den Zeitraum der Behandlung (bei Nebenwirkungen zuzüglich 28 Tage) erhoben werden sollten. Um eine verlässliche Aussage zu Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der Studie PALOMA-3.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 347	N ^a = 174
Alter [Jahre], MW (SD)	56,9 (11,7)	56,8 (10,4)
Ethnie, n (%)		
weiß	252 (72,6)	133 (76,4)
schwarz	12 (3,5)	8 (4,6)
asiatisch	74 (21,3)	31 (17,8)
andere	8 (2,3)	1 (0,6)
keine Angabe	1 (0,3)	1 (0,6)
Region, n (%)		
Asien-Pazifik	78 (22,5)	36 (20,7)
Europa	111 (32,0)	56 (32,2)
Nordamerika	158 (45,5)	82 (47,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	207 (59,7)	115 (66,1)
1	140 (40,3)	59 (33,9)
menopausaler Status (bei der Randomisierung), n (%)		
postmenopausal	275 (79,3)	138 (79,3)
prä- / perimenopausal	72 (20,7)	36 (20,7)
Art der letzten Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation, n (%)		
Aromatasehemmer	238 (68,6)	118 (67,8)
Antiöstrogentherapie	65 (18,7)	30 (17,2) ^b
Andere	44 (12,7)	27 (15,5) ^b
vorangehende Chemotherapie, n (%)		
ja	251 (72,3)	138 (79,3)
nein	96 (27,7)	36 (20,7)
Therapielinie in der metastasierten Situation, n (%)		
Erstlinientherapie	84 (24,2)	45 (25,9)
Zweitlinientherapie	132 (38,0)	70 (40,2)
spätere Therapie	131 (37,8)	59 (33,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 347	N ^a = 174
Art des Rezidivs, n (%)		
lokoregionär	16 (4,6)	10 (5,7)
lokal	18 (5,2)	8 (4,6)
regional	15 (4,3)	7 (4,0)
Fernmetastase	229 (66,0)	121 (69,5)
neu diagnostiziert	67 (19,3)	25 (14,4)
unbekannt	2 (0,6)	2 (1,1)
Angabe fehlt	0 (0)	1 (0,6)
Lokalisation der Erkrankung, n (%)		
Knochen	263 (75,8)	129 (74,1)
Brust	61 (17,6)	19 (10,9)
Leber	127 (36,6)	81 (46,6)
Lungen	103 (29,7)	44 (25,3)
Lymphknoten	138 (39,8)	63 (36,2)
Andere	109 (31,4)	46 (26,4)
Therapieabbruch ^c , n (%)	105 (30,3)	97 (55,7)
Studienabbruch, n (%)	25 (7,2)	18 (10,3)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Eine Patientin hat sowohl Aromatasehemmer als auch Antiöstrogen Therapie als letzte Vortherapie vor Studienanfang bekommen</p> <p>c: Therapieabbruch von mindestens einem Wirkstoff. Anzahl Patientinnen, die nur Palbociclib bzw. Placebo abgebrochen haben:: n = 107 (30,8) bzw. n = 97 (56,7)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Studienverlauf

Tabelle 6 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation)

Studie	Palbociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PALOMA-3 (Datenschnitt 05.12.2014)	N = 345	N = 172
Behandlungsdauer [Monate] ^{a, b}		
Median [Min; Max]	4,9 [0,9; 12,8]	4,2 [0,9; 13,2]
Mittelwert (SD)	5,2 (2,3)	4,2 (2,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	5,6 [5,3; 6,0]	5,6 [5,1; 6,1]
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 durfte Fulvestrant weiter genommen werden. Dauer der Behandlung mit Palbociclib (eigene Umrechnung aus Angabe in Tagen): Median [Min; Max]: 4,7 [< 0,1; 12,8]; MW (SD): 5,0 (2,5). Dauer der Behandlung mit Placebo: Median [Min; Max]: 3,9 [0,5; 13,2], MW (SD): 4,0 (2,4).		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter und behandelter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mittlere Behandlungsdauer mit mindestens einem Wirkstoff in der Studie PALOMA-3 war zum Datenschnitt vom 05.12.2014 in beiden Behandlungsarmen ähnlich (4,9 vs. 4,2 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug in beiden Armen 5,6 Monate. Für weitere Endpunkte gibt es keine Angaben zur Beobachtungsdauer.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Das Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-3 auf Studienebene ist niedrig. Auch für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich keine Aspekte, die ein niedriges Verzerrungspotenzial in Zweifel ziehen. Davon unabhängig ist die Gesamtschau der spezifischen UE potenziell verzerrt, da der pU hierzu nur selektiv Überlebenszeitanalysen vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.1.2).

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Studie PALOMA-3 zum Datenschnitt vom 05.12.2014. Tabelle 9 zeigt Ergebnisse zu weiteren Endpunkten (alle Datenschnitte).

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
PALOMA-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^b	347	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (5,5)	174	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,2)	1,02 [0,46; 2,25]; 0,970
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Fatigue	335 ^d	2,1 [1,9; 2,8] 205 (61,2)	166 ^d	2,8 [1,9; 4,6] 90 (54,2)	1,15 [0,89; 1,47]; 0,208
Übelkeit und Erbrechen	335 ^d	6,7 [4,6; n. e.] 144 (43,0)	166 ^d	4,9 [2,8; n. e.] 72 (43,4)	0,89 [0,67; 1,19]; 0,464
Schmerzen	335 ^d	8,0 [5,6; n. e.] 131 (39,1)	166 ^d	2,8 [2,3; 5,4] 83 (50,0)	0,63 [0,48; 0,84]; 0,002
Dyspnoe	335 ^d	n. e. [8,5; n. e.] 107 (31,9)	166 ^d	n. e. [4,0; n. e.] 61 (36,7)	0,74 [0,54; 1,01]; 0,060
Schlaflosigkeit	335 ^d	n. e. [6,6; n. e.] 125 (37,3)	166 ^d	n. e. [4,7; n. e.] 56 (33,7)	0,99 [0,72; 1,35]; 0,971
Appetitlosigkeit	335 ^d	8,3 [6,7; n. e.] 118 (35,2)	166 ^d	8,7 [5,7; 8,7] 54 (32,5)	0,97 [0,70; 1,34]; 0,849
Verstopfung	335 ^d	8,0 [4,9; n. e.] 133 (39,7)	166 ^d	12 [4,9; 12] 60 (36,1)	0,97 [0,72; 1,33]; 0,928
Diarrhö	335 ^d	12,3 [7,7; 12,3] 105 (31,3)	166 ^d	10,2 [8,3; 10,2] 47 (28,3)	1,03 [0,73; 1,45]; 0,863
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	335 ^d	6,4 [4,8; 7,2] 151 (45,1)	166 ^d	6,6 [4,6; n. e.] 57 (34,3)	1,10 [0,80; 1,49]; 0,538
Brustsymptome	335 ^d	n. e. [8,4; n. e.] 72 (21,5)	166 ^d	n. e. [7,9; n. e.] 34 (20,5)	0,89 [0,59; 1,34]; 0,577
Armsymptome	335 ^d	6,5 [4,9; 8,2] 148 (44,2)	166 ^d	4,6 [2,8; 6,5] 77 (46,4)	0,79 [0,59; 1,04]; 0,097
Belastung durch Haarausfall ^e	335 ^d	n. e. [6,5; n. e.] 38 (11,3)	166 ^d	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,4)	2,43 [1,17; 5,07]; 0,014

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
globaler Gesundheitszustand	335 ^d	6,2 [4,7; n. e.] 145 (43,3)	166 ^d	3,8 [2,8; n. e.] 78 (47,0)	0,81 [0,61; 1,06]; 0,136
Rollenfunktion	335 ^d	6,5 [4,9; n. e.] 145 (43,3)	166 ^d	4,9 [2,8; n. e.] 79 (47,6)	0,80 [0,61; 1,06]; 0,127
körperliche Funktion	335 ^d	10,2 [10,2; n. e.] 103 (30,7)	166 ^d	n. e. [6,5; n. e.] 48 (28,9)	0,95 [0,67; 1,34]; 0,787
emotionale Funktion	335 ^d	10,2 [8,0; n. e.] 101 (30,1)	166 ^d	6,5 [3,9; n. e.] 64 (38,6)	0,66 [0,48; 0,91]; 0,011
kognitive Funktion	335 ^d	6,5 [3,7; 8,2] 151 (45,1)	166 ^d	4,6 [2,8; 6,8] 76 (45,8)	0,89 [0,67; 1,17]; 0,399
soziale Funktion	335 ^d	10,2 [5,3; n. e.] 135 (40,3)	166 ^d	NE [4,5; n. e.] 65 (39,2)	0,90 [0,67; 1,22]; 0,538
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Körperbild	335 ^d	8,3 [6,9; 12,6] 117 (34,9)	166 ^d	n. e. [5,7; n. e.] 52 (31,3)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,840
sexuelle Funktion	335 ^d	10,1 [8,5; n. e.] 91 (27,2)	166 ^d	8,7 [8,7; 10,2] 38 (22,9)	1,12 [0,76; 1,63]; 0,562
sexueller Genuss ^f	335 ^d	8,5 [6,9; n. e.] 45 (13,4)	166 ^d	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,0)	1,78 [0,99; 3,21]; 0,0496
Zukunftsperspektive	335 ^d	10,5 [8,5; 12,1] 96 (28,7)	166 ^d	8,6 [5,6; 8,6] 52 (31,3)	0,76 [0,54; 1,07]; 0,107

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum ersten Ereignis) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	345	k. A. 337 (97,7)	172	k. A. 153 (89,0)	–
SUE	345	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (9,6)	172	n. e. [10,5; n. e.] 24 (14,0)	0,66 [0,39; 1,11]; 0,116
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	345	1,0 [0,9; 1,0] 242 (70,1)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (18,0)	6,19 [4,25; 9,02]; < 0,001
Abbruch wegen UE					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	345	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (3,8)	172	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (4,1)	0,95 [0,38; 2,37]; 0,904
Abbruch von Fulvestrant	345	k. A. [k. A.] 11 (3,2)	172	k. A. [k. A.] 5 (2,9)	k. A. [k. A.]; k. A.
<p>a: Wenn nicht anders bezeichnet: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test</p> <p>b: Zum Datenschnitt 16.03.2015 sind im Palbociclib + Fulvestrant-Arm 36 (10,4 %) und im Fulvestrant Arm 21 (12,1 %) Patientinnen gestorben, RR: 0,86 [0,52; 1,43], p = 0,617. Zum Datenschnitt 23.10.2015 sind im Palbociclib + Fulvestrant Arm 71 (20,5 %) und im Fulvestrant Arm 41 (23,6 %) Patientinnen gestorben, RR: 0,87 [0,62; 1,22], p = 0,448 (RR: eigene Berechnung).</p> <p>c: Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>d: Anzahl Patientinnen die einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Analysis-Set).</p> <p>e: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall.</p> <p>f: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen, die sexuell aktiv waren.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 05.12.2014

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant			Fulvestrant			Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW [95%-KI] ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW [95%-KI] ^b	
PALOMA-3							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	330	72,9 (17,2)	-1,8 [-3,3; -0,3]	164	70,3 (19,8)	-2,6 [-4,8; -0,4]	0,8 [-1,9; 3,5]; 0,552
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Anzahl Patientinnen, bei denen eine Messung zu Behandlungsende vorlag: Palbociclib + Fulvestrant N = 81 und Fulvestrant N = 74.</p> <p>b: Änderungen, Effekt, 95 %-KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Faktoren Behandlung, Zeit, dem Interaktionsterm Behandlung*Zeit und als Kovariate dem Baselinewert</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Tabelle 9: Ergebnisse (PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden [intravenösen] Chemotherapie – Zeit bis zum Ereignis), PALOMA-3 – Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Datenschnitt 05.12.2014

Studie Endpunkt Datenschnitt	Palbociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant
	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 ^a
PALOMA-3					
PFS	347	9,2 [7,5; n. e.] 102 (29,4)	174	3,8 [3,5; 5,5] 93 (53,4)	0,42 [0,32; 0,56]; < 0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (oral oder i.v.)	347	n. e. [n. e.; n. e.] 53 (15,3 ^c)	174	n. e. [7,5; n. e.] 55 (31,6 ^c)	0,41 [0,28; 0,60]; < 0,001
Zeit bis zur ersten i.v. Chemotherapie	347	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (7,5)	174	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (16,1 ^c)	0,43 [0,25; 0,74]; 0,002
a: Wenn nicht anders spezifiziert: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach viszerale Metastasen; p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test					
b: Die Ergebnisse zu PFS sind zum 2. und 4. Datenschnitt konsistent (HR 0,46 [0,36; 0,59]; p < 0,001 bzw. 0,50 [0,40; 0,62]; p < 0,001)					
c: eigene Berechnung					
HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied in der Studie PALOMA-3

Morbidität – Symptomatik

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen, erfasst über den Fragebogen EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall, erfasst über den Fragebogen EORTC QLQ-BR23, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fulvestrant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion, erfasst über den Fragebogen EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss, erfasst über den Fragebogen EORTC QLQ-BR23, zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fulvestrant.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fulvestrant.

Patientenrelevante Endpunkte ohne statistisch signifikanten Unterschied in der Studie PALOMA-3

Für die weiteren in der Studie PALOMA-3 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Weitere Endpunkte der Studie PALOMA-3

Für die Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib + Fulvestrant (siehe Tabelle 9). Eine Interpretation der Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten findet sich in Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie PALOMA-3

Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Fulvestrant N = 172
PALOMA-3		
Gesamtrate UE	337 (97,7)	153 (89,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	250 (72,5)	22 (12,8)
Anaemie	88 (25,5)	17 (9,9)
Leukopenie	70 (20,3)	2 (1,2)
Neutropenie	212 (61,4)	3 (1,7)
Thrombozytopenie	40 (11,6)	0 (0)
Augenerkrankungen	59 (17,1)	16 (9,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	220 (63,8)	97 (56,4)
Obstipation	58 (16,8)	24 (14,0)
Diarrhoe	66 (19,1)	30 (17,4)
Uebelkeit	100 (29,0)	45 (26,2)
Stomatitis	40 (11,6)	4 (2,3)
Erbrechen	50 (14,5)	21 (12,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	209 (60,6)	93 (54,1)
Ermuedung	131 (38,0)	46 (26,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	118 (34,2)	42 (24,4)
Untersuchungen	150 (43,5)	26 (15,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	73 (21,2)	3 (1,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	92 (26,7)	5 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	74 (21,4)	26 (15,1)
Appetit vermindert	44 (12,8)	13 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	150 (43,5)	93 (54,1)
Arthralgie	45 (13,0)	28 (16,3)
Rueckenschmerzen	39 (11,3)	26 (15,1)
Schmerz in einer Extremitaet	34 (9,9)	19 (11,0)
Erkrankungen des Nervensystems	131 (38,0)	61 (35,5)
Schwindelgefuehl	37 (10,7)	16 (9,3)
Kopfschmerz	73 (21,2)	30 (17,4)
Psychiatrische Erkrankungen	59 (17,1)	33 (19,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Fulvestrant N = 172
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	122 (35,4)	47 (27,3)
Husten	45 (13,0)	18 (10,5)
Dyspnoe	37 (10,7)	11 (6,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	145 (42,0)	31 (18,0)
Alopezie	51 (14,8)	10 (5,8)
Gefaesserkrankungen	73 (21,2)	34 (19,8)
Hitzewallung	51 (14,8)	28 (16,3)
a: MedDRA Version 17.1; 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 11: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Fulvestrant N = 172
PALOMA-3		
Gesamtrate SUE	33 (9,6)	24 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,2)	2 (1,2)
Aszites	0 (0)	2 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,3)	4 (2,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (2,0)	4 (2,3)
Pneumonie	1 (0,3)	2 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	4 (2,3)
Untersuchungen	4 (1,2)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,6)	4 (2,3)
Rueckenschmerzen	1 (0,3)	2 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,9)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,7)	7 (4,1)
Pleuraerguss	1 (0,3)	3 (1,7)
a: MedDRA Version 17.1; 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 12: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Fulvestrant N = 172
PALOMA-3		
Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE^b	13 (3,8)	8 (4,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	2 (1,2)
Aszites	0 (0)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	4 (2,3)
Pleuraerguss	0 (0)	2 (1,2)
a: MedDRA Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente 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 13: Häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 05.12.2014)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PT^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	242 (70,1)	33 (19,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (51,6)	4 (2,3)
Neutropenie	167 (48,4)	0 (0)
Leukopenie	47 (13,6)	0 (0)
Anaemie	8 (2,3)	3 (1,7)
Thrombozytopenie	5 (1,4)	0 (0)
Untersuchungen	84 (24,3)	4 (2,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	53 (15,4)	1 (0,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	41 (11,9)	1 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	5 (1,4)	2 (1,2)
Alaninaminotransferase erhoeht	4 (1,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (4,6)	2 (1,2)
Ermuedung	7 (2,0)	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (2,9)	5 (2,9)
Aszites	0 (0)	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	10 (2,9)	5 (2,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	6 (1,7)	3 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,7)	8 (4,7)
Rueckenschmerzen	3 (0,9)	4 (2,3)
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	3 (1,7)
Knochenschmerzen	2 (0,6)	2 (1,2)
pathologische Fraktur	0 (0)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,7)	6 (3,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	5 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,4)	4 (2,3)
Gefaesserkrankungen	5 (1,4)	1 (0,6)
Hypertonie	4 (1,2)	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,9)	2 (1,2)
a: MedDRA Version 17.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten 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: unerwunschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Studie PALOMA-2

Tabelle 14: Ergebnisse (PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden [intravenösen] Chemotherapie – Zeit bis zum Ereignis) – Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol

Studie Endpunkt Datenschnitt	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 ^a
PALOMA-2					
PFS	444	24,8 [22,1; n. e.] 194 (43,7)	222	14,5 [12,9; 17,1] 137 (61,7)	0,58 [0,46; 0,72]; < 0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (oral oder i.v.)	444	n. e. [30,8; n. e.] 107 (24,1)	222	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (32,0)	0,70 [0,52; 0,94]; 0,017
Zeit bis zur ersten i.v. Chemotherapie	444	n. e. [30,8; n. e.] 71 (16,0)	222	n. e. [30,8; n. e.] 51 (23,0)	0,66 [0,46; 0,95]; 0,024
a: Wenn nicht anders spezifiziert: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach viszerale Metastasen; p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test					
HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-3

PALOMA-2

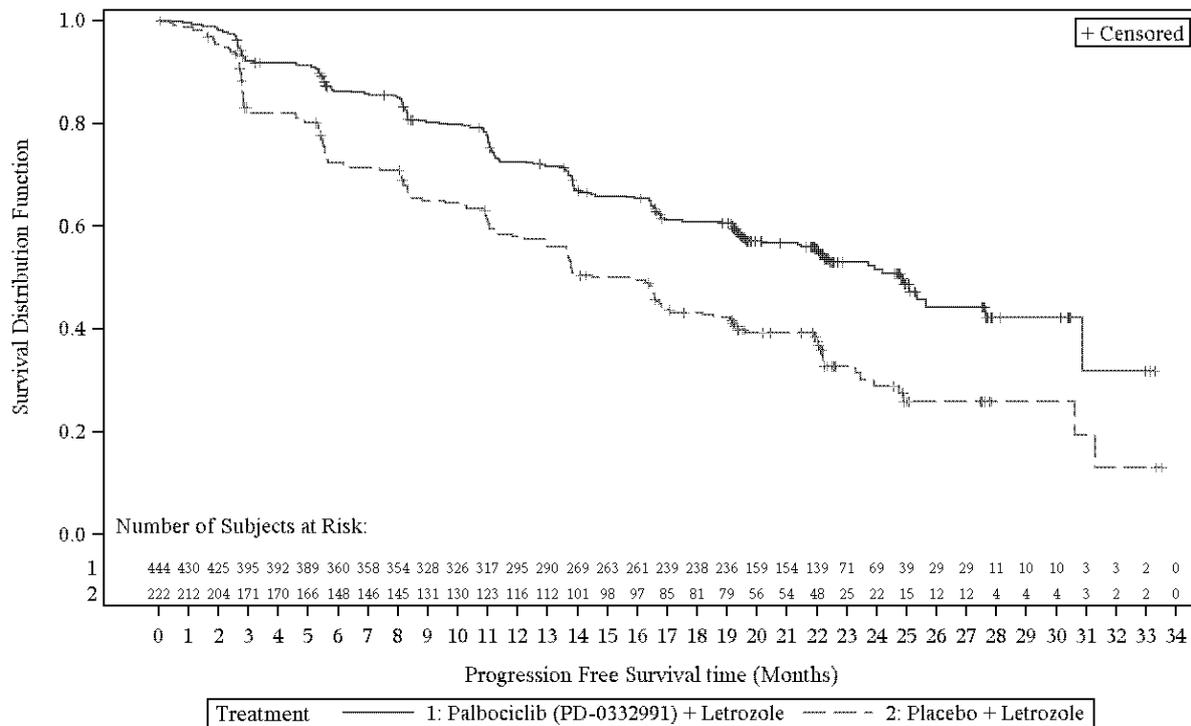


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie PALOMA-2, Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol, Datenschnitt vom 26.02.2016

Zum Endpunkt Gesamtüberleben hat der pU für die Studie PALOMA-2 keine Überlebenszeitanalyse vorgelegt.

PALOMA-3

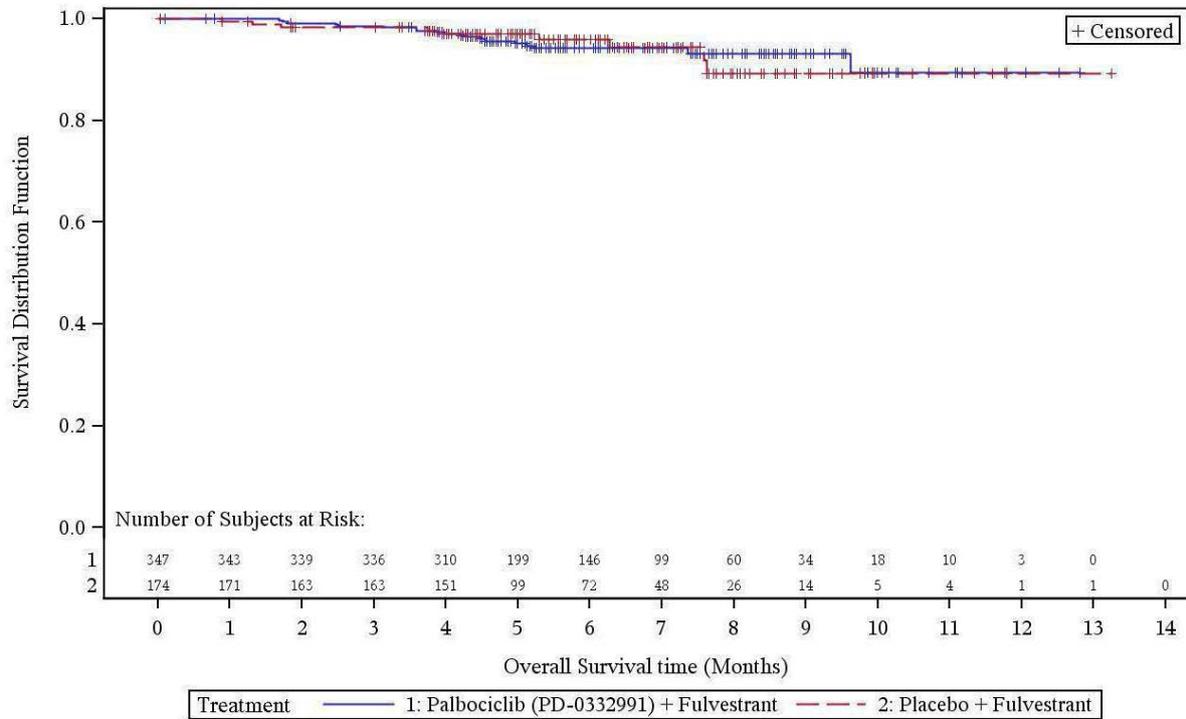


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-3, Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Datenschnitt vom 05.12.2014

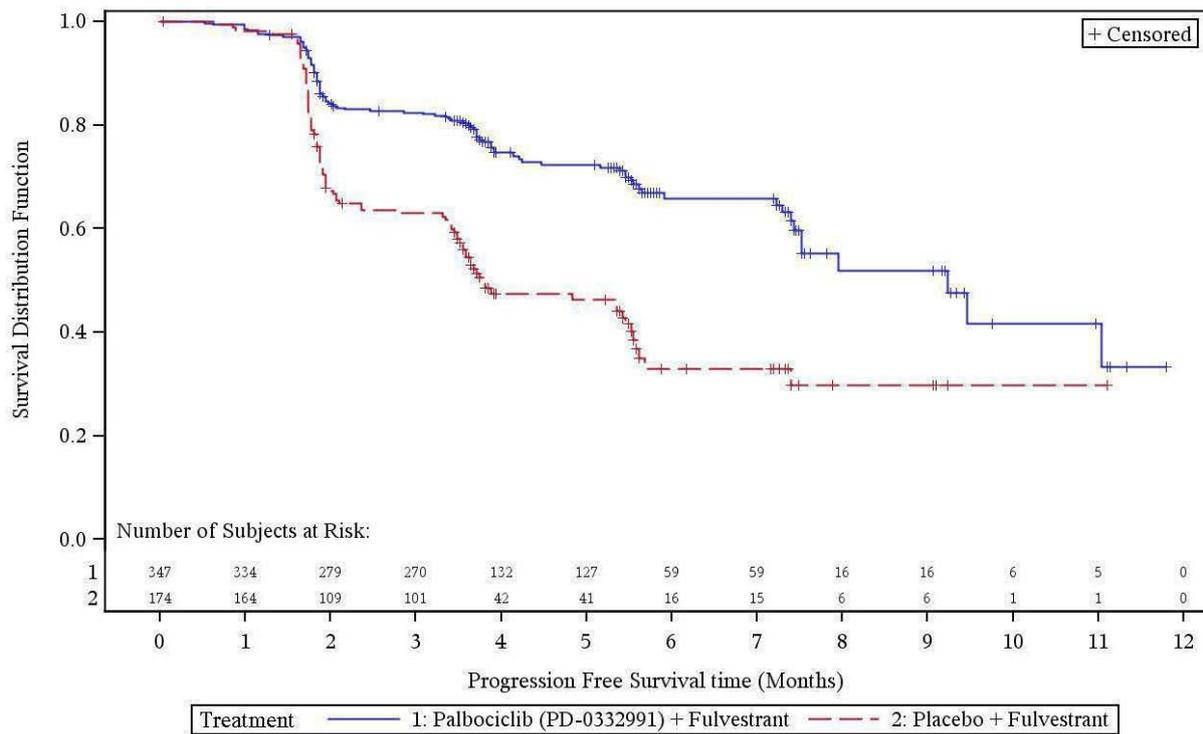


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie PALOMA-3, Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Datenschnitt vom 05.12.2014