

## **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 <sup>a</sup>   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>   |
|--|---|---|
| <b>Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs</b>   |   |   |
| A1   | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)  | Anastrozol oder <b>Letrozol</b> 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:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Fulvestrant</b>; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul> |
| 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 <sup>c</sup>  |
| <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 <b>fett</b> 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  |
|---|--|--|
| <b>Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs</b>  |  |  |
| A1  | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit Aromatasehemmer</li> <li>▪ in Kombination mit Fulvestrant<sup>a</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCT (für die Kombination mit Letrozol; PALOMA-1 und PALOMA-2)</li> <li>▪ keine Daten</li> </ul> |
| A2  | prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit Aromatasehemmer</li> <li>▪ in Kombination mit Fulvestrant<sup>a</sup></li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Daten</li> <li>▪ keine Daten</li> </ul>   |
| B1  | postmenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit Aromatasehemmer</li> <li>▪ in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Daten</li> <li>▪ RCT (PALOMA-3)</li> </ul>  |
| B2  | prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit Aromatasehemmer</li> <li>▪ in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Daten</li> <li>▪ RCT (PALOMA-3)</li> </ul>  |
| a: bei Frauen, die bereits adjuvant eine endokrine Behandlung erhielten<br>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 <sup>a</sup>   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens   |
|--|---|---|---|
| <b>Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs</b> |   |   |   |
| A1   | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)  | Anastrozol oder <b>Letrozol</b> oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind   | <i>für Palbociclib in Kombination mit Letrozol:</i><br>Hinweis auf einen geringeren Nutzen<br><br><i>für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>f</sup>:</i><br>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:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Fulvestrant</b>; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> </ul> Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist | Zusatznutzen nicht belegt   |
| B2   | prä- und perimenopausale Frauen, 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 <sup>d</sup>  | 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.