

## **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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (im Folgenden Palbociclib + Fulvestrant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Abhängig vom Menopausenstatus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

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 oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist</b>		
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <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 Anti-östrogenbehandlung,</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	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>c</sup> Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. <sup>d</sup>
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 <b>fett</b> markiert. c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. d: Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vorliegende Bewertung bezieht sich nur auf die Kombination von Palbociclib + Fulvestrant im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses nach vorangegangener endokriner Therapie. Die in der Erstbewertung zu Palbociclib zusätzlich behandelten Fragestellungen (A1 und A2) zu Patientinnen der Erstlinientherapie sowie die Kombination von Palbociclib mit Aromatasehemmer nach endokriner Therapie, sind gemäß Auftrag des G-BA und den Befristungsaufgaben in den Tragenden Gründen des G-BA nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der pU weicht für beide Fragestellungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab: Für Fragestellung B1 wählt er Fulvestrant aus,

ohne dies auf Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung zu beschränken. Für Fragestellung B2 wählt der pU Fulvestrant als einzigen Wirkstoff aus, obwohl der G-BA eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

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

## **Ergebnisse**

### ***Relevanz der vom pU herangezogenen Studie***

Wie bereits zur Erstbewertung zieht der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für beide Fragestellungen die Studie PALOMA-3 heran. Diese Studie ist aufgrund der für beide Fragestellungen nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Palbociclib abzuleiten. Dies wird im Folgenden für die einzelnen Fragestellungen näher begründet.

#### *Fragestellung B1: postmenopausale Frauen nach endokriner Therapie*

Fulvestrant ist in der Monotherapie für postmenopausale Frauen nur nach einer Antiöstrogentherapie zugelassen. Ein Einschlusskriterium der PALOMA-3-Studie war jedoch, dass postmenopausale Frauen eine Vortherapie mit Aromatasehemmer erhalten haben mussten. Fulvestrant ist daher für mit Aromatasehemmer vorbehandelte postmenopausale Frauen im Vergleichsarm der PALMOA-3-Studie keine zugelassene Therapie und somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat am 29.05.2017 – damit nach dem Beschluss zur vorherigen Bewertung am 18.05.2017 – zum 2. Mal einen Antrag auf Zulassungserweiterung von Fulvestrant auf mit Aromatasehemmer vorbehandelten Patientinnen aufgrund einer unzureichende Datenlage abgelehnt. Fulvestrant entspricht daher nach wie vor nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *Fragestellung B2: prä- / perimenopausale Frauen nach endokriner Therapie*

Die vom G-BA für prä- / perimenopausale Patientinnen bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie – eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes – beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen. Diese Wahlmöglichkeit ist in der Studie PALOMA-3 durch die Auswahl von Fulvestrant als einzige Vergleichstherapie nicht gegeben. Zudem ist Fulvestrant in der Monotherapie nur für mit Antiöstrogentherapie vorbehandelte postmenopausale Frauen zugelassen, nicht jedoch für prä- oder perimenopausale Frauen. Insgesamt stellt Fulvestrant allein somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU präsentierte Patientenpopulation dar.

### ***Befristungsaufgaben des G-BA und Umgang mit der Studie PALOMA-3 in der vorliegenden Bewertung***

Unabhängig von der Zulassung von Fulvestrant hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zu Palbociclib vom 18.05.2017 die PALOMA-3-Studie in seine

Entscheidungsfindung einbezogen und den Beschluss zu Palbociclib befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen die finalen Studienergebnisse aus der Studie PALOMA-3 vorgelegt werden.

Entsprechend den Befristungsaufgaben des G-BA werden in der vorliegenden Bewertung, ungeachtet der Relevanz für die Nutzenbewertung von Palbociclib, die vom pU neu vorgelegten Ergebnisse der Studie PALOMA-3 dargestellt und bewertet. Dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen vom 18.05.2017 folgend, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 betrachtet.

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Die Studie PALOMA-3 ist eine randomisierte kontrollierte, verblindete Studie, in der Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Teilnehmerinnen mussten vor Studieneinschluss eine Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie gehabt haben.

Postmenopausale Frauen wurden nur nach Vortherapie mit einem Aromatasehemmer in die Studie eingeschlossen. Prä- / perimenopausale Frauen wurden nur nach Vortherapie mit Tamoxifen (als adjuvante Therapie) oder mit einer endokrinen Therapie (im fortgeschrittenem / metastasiertem Stadium) eingeschlossen. Zusätzlich zur endokrinen Therapie durften die Patientinnen vor Studieneinschluss maximal 1 Chemotherapie im fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium erhalten haben. Es wurden nur Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 521 Patientinnen im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Fulvestrant (N = 347) oder Placebo + Fulvestrant (N = 174) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Menopausenstatus, Sensitivität gegenüber vorheriger Hormontherapie und Vorliegen viszeraler Metastasen. Es wurden etwa 1 Viertel mehr Patientinnen in die Studie eingeschlossen als ursprünglich geplant, weshalb eine nachträgliche Anpassung der erforderlichen Ereigniszahlen zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben erfolgte.

Die Behandlung mit Palbociclib entsprach weitestgehend der Fachinformation. Fulvestrant wurde in der Studie PALOMA-3 im Vergleichsarm nicht zulassungskonform verabreicht (siehe Ausführungen zur Relevanz der Studie).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur objektiven Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer neuen oder zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin, die Behandlung abzusetzen. Sofern keine Folgetherapie begonnen wurde, konnte die Behandlung auch über einen Progress hinaus nach Ermessen des Arztes weitergeführt werden.

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Dennoch erhielten zum Datenschnitt vom 13.04.2018 etwa 17 % der Patientinnen im Vergleichsarm der Studie eine Folgetherapie mit Palbociclib.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die vorliegende Bewertung basiert auf vom pU vorgelegten Ergebnissen zum finalen Datenschnitt zum Endpunkt Gesamtüberleben vom 13.04.2018. Die erforderlichen Ereigniszahlen zum Erreichen des finalen Datenschnitts beruhen dabei nicht auf der ursprünglichen Planung, sondern auf einer Änderung des statistischen Analysenplans vom 10.01.2018. Diese Änderung erfolgte zu einem Zeitpunkt, nach dem der finale Datenschnitt gemäß ursprünglicher Planung bereits hätte erfolgen sollen und zu dem erste Ergebnisse der Studie bekannt waren.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-3 auf Studienebene ist niedrig. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte außer Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse zeigt zudem eine auffällig hohe Rate fehlender Nachbeobachtungen (> 10 % in beiden Behandlungsarmen) und beruht auf einer nachträglichen, überproportionalen Änderung des zur finalen Analyse erforderlichen Ereignisanteils in Kenntnis von Ergebnissen der PALOMA-3-Studie. Diese Änderung erfolgte zudem zu einem Zeitpunkt, zu dem die finale Analyse gemäß ursprünglicher Planung hätte bereits erfolgen sollen.

#### *Morbidität – Symptomatik*

##### *Schmerzen erfasst über den Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)*

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

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### *Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)*

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

### *Nebenwirkungen*

#### *Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant.

#### *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Palbociclib + Fulvestrant.

#### *Leukopenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant.

#### *Weitere (nicht schwerwiegende) spezifische UEs*

Die vom pU vorgelegten Daten zu nicht schwerwiegenden spezifischen UEs sind inhaltlich unvollständig.

### *Sonstige Endpunkte*

Für alle übrigen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

### ***Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse***

In der Gesamtschau resultiert aus der PALOMA-3-Studie weder ein Vor- noch ein Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant.

### **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:

Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PALOMA-3 lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse keine Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Dessen ungeachtet resultiert in der Gesamtschau aus der PALOMA-3-Studie weder ein Vor- noch ein Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant.

Insgesamt ergibt sich somit für keine der beiden Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: 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 oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist</b>			
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <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 steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>c</sup> Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
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 <b>fett</b> markiert. c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. d: Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.