

IQWiG-Berichte – Nr. 701

Palbociclib (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A18-63
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-63

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Catharina Brockhaus
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit

Schlagwörter: Palbociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01942135

Keywords: Palbociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01942135

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Vom pU herangezogene Studie (PALOMA-3)	12
2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU herangezogenen Studie	14
2.4 Ergebnisse zu der vom pU herangezogenen Studie	22
2.4.1 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial – endpunktübergreifend und endpunktspezifisch	22
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.6 Liste der vom pU eingeschlossenen Studie	32
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	34
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	35
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	35
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	35
2.7.3.2 Studienpool	36
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	36
2.7.4.1 Studiendesign und Population	36
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	36
2.7.4.3 Ergebnisse.....	38
2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	38

2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	39
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	43
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	44
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	44
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	44
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	44
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	44
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	45
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	45
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	45
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	45
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	45
3	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....	46
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	46
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	46
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	47
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	51
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	51
3.2.1	Behandlungsdauer	52
3.2.2	Verbrauch	52
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	66
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie PALOMA-3		71
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3.....		85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib.....	5
Tabelle 3: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib.....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PALOMA-3 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	16
Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation).....	19
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation)	21
Tabelle 10: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018.....	24
Tabelle 11: Interaktions-p-Werte zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018.....	29
Tabelle 12: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
Tabelle 13: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	58
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	59
Tabelle 16: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA- 3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018).....	85
Tabelle 17: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA- 3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018).....	87
Tabelle 18: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018).....	88
Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018).....	89

Tabelle 20: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib und Fulvestrant oder Placebo und Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)..... 89

Tabelle 21: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)..... 90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	73
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	75
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	76
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	76
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Belastung durch Haarschuppen (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	78
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	79
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	80

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	80
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	81
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	82
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	82
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018	83
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	83
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018.....	84

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 QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	lutelinisierendes Hormon Releasing-Hormon
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 23.11.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 18.05.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2018 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Palbociclib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Palbociclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist		
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Anti-östrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. ^d
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. 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 ≥ 3)

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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE Grad ≥ 3)

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

Leukopenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad ≥ 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist			
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. ^d	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 fett 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.

2.2 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 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist		
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Anti-östrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat ^d zugelassen.
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. 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 [3,4] 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 [5].

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.1). 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 festlegt hat.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Palbociclib (Stand zum 09.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Palbociclib (letzte Suche am 09.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Palbociclib (letzte Suche am 09.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Vom pU herangezogene Studie (PALOMA-3)

Wie bereits zur vorherigen Bewertung zieht der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellungen B1 und B2 die Studie PALOMA-3 heran [6-15].

Diese Studie vergleicht die Kombinationen Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. In die Studie wurden prä- / peri- und postmenopausale Patientinnen nach endokriner Therapie sowohl in adjuvanter als auch in fortgeschrittener Therapielinie eingeschlossen.

Die Studie PALOMA-3 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

In der Studie PALOMA-3 erhielten alle Patientinnen im Vergleichsarm eine Monotherapie mit Fulvestrant. Wie bereits in der vorherigen Bewertung dargelegt, stellt Fulvestrant in der Fragestellung B1 nicht für alle Patientinnen eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar [3,4]. Fulvestrant ist in der Monotherapie für postmenopausale Frauen nur nach einer Antiöstrogentherapie zugelassen [16]. Ein Einschlusskriterium der PALOMA-3-Studie war jedoch, dass postmenopausale Frauen eine Vortherapie mit Aromatasehemmer erhalten haben mussten (siehe Tabelle 5). 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 unzureichenden Datenlage abgelehnt (siehe auch 2.7.1) [17]. Fulvestrant entspricht daher nach wie vor nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung B2: prä- / perimenopausale Frauen nach endokriner Therapie

Auch für Fragestellung B2 stellt Fulvestrant, wie bereits in der vorherigen Bewertung dargelegt, keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar [3,4]. 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 (siehe Tabelle 6). Der pU gibt weiterhin keine Gründe an, weshalb Fulvestrant nach Maßgabe des Arztes für alle in der Studie PALOMA-3 eingeschlossenen prä- / perimenopausalen Patientinnen die adäquate Therapie sein könnte. Zudem ist Fulvestrant in der Monotherapie nur für mit Antiöstrogentherapie vorbehandelte postmenopausale Frauen zugelassen (siehe oben), 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

Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zu Palbociclib vom 18.05.2017

„unbeschadet der Frage, ob die Studie PALOMA 3 wegen des dort vorgesehenen Einsatzes von Fulvestrant, das für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, aber in relevantem Umfang in der Versorgung eingesetzt wird, formal für die Nutzenbewertung herangezogen

werden kann, die Studie PALOMA 3 in seine Entscheidungsfindung einbezogen und sich mit den Studienergebnissen befasst“ [5].

Der G-BA hat zudem für eine erneute Nutzenbewertung folgende Befristungsaufgaben festgelegt:

„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PALOMA-3 vorgelegt werden.“ [5]

Entsprechend den Befristungsaufgaben des G-BA werden im Folgenden, 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.

2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU herangezogenen Studie

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie PALOMA-3.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PALOMA-3 – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PALOMA-3	RCT, doppelblind, parallel	Frauen mit HR-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 (bzw. darüber hinaus nach Ermessen des Arztes und sofern keine Folgetherapie begonnen wurde), symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer neuen oder zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung der Patientin 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–laufend Datenschnitte: ▪ 13.04.2018 (alle Endpunkte bis auf PFS) ▪ 05.12.2014 (PFS)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: 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 Aromatasehemmer (postmenopausale Patientinnen) bzw. Tamoxifen (prä- / perimenopausale Patientinnen) oder Progression während oder innerhalb eines Monats nach Therapie mit Aromatasehemmer 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>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + 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 1. Zyklus, danach alle 28 Tage ab Tag 1 prä- / perimenopausale Patientinnen: Goserelin s.c., alle 28 Tage Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 1. Zyklus, danach alle 28 Tage ab Tag 1 prä- / perimenopausale Patientinnen: Goserelin s.c., alle 28 Tage Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung für Fulvestrant möglich, verzögerte Verabreichung war erlaubt 	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit CDK-Inhibitoren, Fulvestrant, Everolimus, PI3K-mTOR-Inhibitoren Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien ▪ starke sowie moderate CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren ▪ 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: cyclinabhängige Kinase; CYP3A: Cytochrom-P450-Leberenzyme; i.m.: intramuskulär; mTOR: mechanistic target of rapamycin; PI3K-mTOR: Phosphoinositid-3-Kinase; QT: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus			

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. Bei einer adjuvanten endokrinen Therapie sollte die Progression bis 12 Monate, bei einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Stadium bis 1 Monat nach Abschluss der Therapie erfolgt sein.

Abhängig vom Menopausenstatus unterschied sich die erlaubte endokrine Vortherapie der Patientinnen. So wurden postmenopausale Frauen nur nach Vortherapie mit einem Aromatasehemmer 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. Es liegen somit keine Daten für Patientinnen mit ECOG-PS > 1 vor.

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 (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Die Behandlung mit Palbociclib entsprach weitestgehend der Fachinformation [18]. Bis zur Protokolländerung vom 04.04.2014 wurde Palbociclib den Patientinnen im nüchternen Zustand verabreicht, danach – wie von der Fachinformation empfohlen – zusammen mit Nahrung. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie viele Patientinnen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in den letzten beiden Rekrutierungsmonaten (Juli und August 2014) mehr als 200 Patientinnen rekrutiert wurden. Dies lässt lediglich vermuten, dass etwa 50 % der Patientinnen der PALOMA-3-Studie bis zur Protokolländerung im April bereits in die Studie eingeschlossen worden waren.

Fulvestrant wurde in der Studie PALOMA-3 im Vergleichsarm nicht zulassungskonform verabreicht [16]. Der Vergleichsarm der Studie umfasst sowohl postmenopausale Patientinnen mit Aromatasehemmer-Vortherapie, als auch prä- / perimenopausale Frauen. Für die Teilpopulation der prä- / perimenopausalen Frauen ist Fulvestrant in der hier relevanten Indikation in der Monotherapie nicht zugelassen. Für postmenopausale Frauen ist Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet nur nach einer vorherigen Antiöstrogentherapie zugelassen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Prä- / perimenopausale Frauen erhielten zur Suppression der Ovarienfunktion zusätzlich zur Intervention- oder Vergleichstherapie alle 28 Tage eine subkutane Injektion mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten Goserelin.

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. Nach Progress und Abbruch der Therapie konnte die Verblindung in bestimmten Situationen aufgehoben 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 (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für den Endpunkt PFS liegen keine Ergebnisse zu diesem Datenschnitt vor. Die Studie ist derzeit noch laufend, das voraussichtliche Ende der Studie ist nach Angaben des pU für Januar 2019 vorgesehen. Ob zu diesem Zeitpunkt weitere Analysen geplant sind, ist unklar.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 7 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 7: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PALOMA-3	
Mortalität Gesamtüberleben	Erhebung alle 3 Monate für die ersten 9 Monate nach Ende der Behandlung, danach alle 6 Monate ^a bis zum Tod, Loss to Follow-up, oder Widerruf der Einwilligungserklärung
Morbidität Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen)	bis Abbruch der Behandlung ^b bis Abbruch der Behandlung ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen)	bis Abbruch der Behandlung ^b
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	28 Tage nach Abbruch der Behandlung ^b
a: Ab Protokolländerung 3 vom 20.10.2015 erfolgte die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben alle 3 Monate. b: Abbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der PALOMA-3 Studie wurde nur das Gesamtüberleben über das Behandlungsende (Therapieabbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant) hinaus bis zum Tod, Loss to Follow-up oder Widerruf der Einwilligungserklärung beobachtet. Alle übrigen patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage für Endpunkte zu Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der PALOMA-3-Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Placebo + 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	206 (59,4)	116 (66,7)
1	141 (40,6)	58 (33,3)
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	237 (68,3)	120 (69,0) ^b
Antiöstrogentherapie	63 (18,2)	30 (17,2) ^b
Andere	47 (13,5)	25 (14,4) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Palbociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
PALOMA-3	N ^a = 347	N ^a = 174
vorangehende Chemotherapie, n (%)		
ja	253 (72,9)	138 (79,3)
nein	94 (27,1)	36 (20,7)
Therapielinie in der metastasierten Situation, n (%)		
Erstlinientherapie	74 (21,3) ^c	40 (23,0) ^c
Zweit- und Folgelinie	273 (78,7)	134 (77,0)
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 des Rezidivs, n (%)		
Knochen	264 (76,1)	130 (74,7)
Brust	60 (17,3)	18 (10,3)
Leber	127 (36,6)	81 (46,6)
Lungen	100 (28,8)	45 (25,9)
Lymphknoten	138 (39,8)	63 (36,2)
Andere	122 (35,2)	51 (29,3)
Therapieabbruch, n (%) ^d	310 (89,3)	166 (95,4)
Studienabbruch, n (%)	36 (10,4) ^e	26 (14,9) ^e
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: 1 Patientin hat sowohl Aromatasehemmer als auch Antiöstrogentherapie als letzte Vortherapie vor Studienanfang genommen. c: Es besteht eine unerklärte Diskrepanz zwischen den Angaben in Modul 4 B, die den Angaben zum Datenschnitt vom 05.12.2014 entsprechen [4] und den Angaben im Studienbericht zum Datenschnitt 13.04.2018. d: Therapieabbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant (zum Datenschnitt 13.04.2018) e: eigene Berechnung ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen der Studie PALOMA-3 sind zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Die Mehrheit der Patientinnen war kaukasischer Abstammung, etwa 57 Jahr alt, postmenopausal und hatte einen ECOG-PS von 0.

Etwas mehr als 2 Drittel der Patientinnen hatte als letzte Vortherapie für Studieneinschluss eine Aromatasehemmer-Therapie erhalten. Etwa 3 Viertel der Patientinnen befand sich zu Studieneinschluss in Zweit- oder Folgelinientherapie.

Die Anteile an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben sind in beiden Behandlungsgruppen hoch. Im Vergleichs-Arm der Studie brachen etwas mehr Patientinnen die Therapie ab als im Interventions-Arm. Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Behandlungsgruppen Krankheitsprogression.

Studienverlauf

Tabelle 9 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation)

Studie	Palbociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PALOMA-3	N = 345 ^a	N = 172 ^a
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Q1; Q3]	11,04 [4,21; 21,19]	4,50 [1,63; 11,02]
Mittelwert (SD)	15,47 (14,34)	8,96 (11,02)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	28,55 [16,13; 44,45]	23,80 [13,04; 41,66]
Mittelwert (SD)	29,23 (15,26)	25,77 (15,01)
Morbidität ^c , Gesundheitszustand ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e		
Median [Q1; Q3]	11,24 [4,80; 21,39]	5,54 [1,91; 11,30]
Mittelwert (SD)	15,76 (14,09)	9,46 (11,03)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	11,93 [5,09; 22,08]	5,39 [2,51; 11,91]
Mittelwert (SD)	16,35 (14,34)	9,84 (11,03)
a: Angaben zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens basieren auf N = 347 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 174 für Placebo + Fulvestrant, Angaben zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf N = 335 für Palbociclib + Fulvestrant und N = 174 für Placebo + Fulvestrant. b: Dauer der Behandlung mit mindestens 1 Wirkstoff c: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 d: gemessen anhand des EQ-5D VAS e: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; N: Anzahl Patientinnen; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Interventionsgruppe mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe. Die Beobachtungsdauern zu den Endpunktkategorien, deren Beobachtungszeit an die Behandlung gekoppelt ist (Morbidity, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung), sind dementsprechend in der Interventionsgruppe auch etwa doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe. Die medianen Beobachtungszeiten zum Gesamtüberleben sind vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen.

2.4 Ergebnisse zu der vom pU herangezogenen Studie

2.4.1 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte

In die Bewertung gehen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidity
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (QLQ-BR23)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3).

2.4.2 Verzerrungspotenzial – endpunktübergreifend und endpunktspezifisch

Das Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-3 auf Studienebene ist niedrig.

Abweichend von der Einschätzung des pU in Modul 4 B wird für die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben

über den EORTC QLQ-C30 und EORTC BR-23) und die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) und spezifische UEs der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zum vorliegenden Datenschnitt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dies durch in den Behandlungsgruppen relativ hohen und unterschiedlichen Anteilen an Patientinnen ohne vollständige Nachbeobachtung, sowie der nachträglich vorgenommenen überproportionalen Anpassung des zur finalen Analyse erforderlichen Ereignisanteils unter Kenntnis von Studienergebnissen begründet (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls jeweils als hoch eingestuft. Dies liegt in den potenziell informativen Zensierungen durch unterschiedliche Progressionsraten bzw. einer früheren Progression im Vergleichsarm und sich daraus ergebenden unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten (siehe Abschnitt 2.7.4.2) begründet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Abbruch wegen UEs wird der Einschätzung des pU folgend als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über die EQ-5D VAS) liegen für den vorliegenden Datenschnitt keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Gesamtpopulation für patientenrelevante Endpunkte der Studie PALOMA-3 zum Datenschnitt vom 13.04.2018. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben	347	34,9 [28,8; 40,0] 201 (57,9)	174	28,0 [23,6; 34,6] 109 (62,6)	0,81 [0,64; 1,03]; 0,086
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Fatigue	335	2,1 [1,9; 2,8] 232 (69,3)	166	2,8 [1,9; 4,6] 101 (60,8)	1,07 [0,84; 1,35]; 0,504
Übelkeit und Erbrechen	335	9,0 [5,3; 14,0] 176 (52,5)	166	4,9 [2,8; 12,0] 84 (50,6)	0,86 [0,67; 1,12]; 0,292
Schmerzen	335	10,1 [6,7; 13,8] 181 (54,0)	166	3,5 [2,3; 5,4] 96 (57,8)	0,64 [0,49; 0,82]; < 0,001
Dyspnoe	335	16,1 [10,2; 21,7] 158 (47,2)	166	8,3 [4,6; 17,2] 75 (45,2)	0,77 [0,58; 1,02]; 0,074
Schlaflosigkeit	335	10,2 [6,7; 15,9] 175 (52,2)	166	10,2 [6,5; 28,6] 70 (42,2)	1,01 [0,77; 1,34]; 0,894
Appetitlosigkeit	335	16,1 [9,2; 23,1] 165 (49,3)	166	14,5 [8,5; 41,6] 66 (39,8)	1,05 [0,78; 1,39]; 0,751
Verstopfung	335	8,5 [5,4; 21,9] 161 (48,1)	166	17,5 [5,7; 36,1] 70 (42,2)	0,99 [0,74; 1,31]; 0,990
Diarrhö	335	16,1 [12,3; 19,6] 144 (43,0)	166	17,7 [10,1; n. e.] 57 (34,3)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,769
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	335	8,3 [6,5; 11,8] 183 (54,6)	166	45,6 [6,6; n. e.] 61 (36,7)	1,27 [0,95; 1,70]; 0,095
Brustsymptome	335	n. e. [28,7; n. e.] 97 (29,0)	166	n. e. [15,9; n. e.] 40 (24,1)	0,93 [0,64; 1,35]; 0,714
Armsymptome	335	10,1 [6,7; 12,2] 182 (54,3)	166	5,1 [2,8; 8,3] 88 (53,0)	0,81 [0,63; 1,05]; 0,126
Belastung durch Haarausfall	335	n. e. 44 (13,1)	166	n. e. 11 (6,6)	1,68 [0,87; 3,27]; 0,121
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
globaler Gesundheitsstatus	335	6,7 [4,9; 10,1] 197 (58,8)	166	4,6 [2,8; 8,3] 95 (57,2)	0,79 [0,62; 1,01]; 0,070
körperliche Funktion	335	23,1 [15,9; 33,3] 142 (42,4)	166	19,3 [10,3; n. e.] 58 (34,9)	0,98 [0,72; 1,34]; 0,927
Rollenfunktion	335	10,2 [5,1; 12,2] 184 (54,9)	166	4,9 [2,8; 8,6] 89 (53,6)	0,83 [0,64; 1,07]; 0,160
emotionale Funktion	335	14,1 [10,2; 23,2] 155 (46,3)	166	8,0 [4,6; 19,3] 77 (46,4)	0,76 [0,57; 0,997]; 0,048
kognitive Funktion	335	6,6 [4,6; 11,5] 191 (57,0)	166	4,6 [2,8; 8,5] 89 (53,6)	0,91 [0,71; 1,18]; 0,507
soziale Funktion	335	11,4 [6,7; 17,4] 178 (53,1)	166	10,5 [4,9; 34,8] 74 (44,6)	0,95 [0,72; 1,25]; 0,776
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Körperbild	335	15,9 [10,8; 24,2] 146 (43,6)	166	14,5 [8,3; n. e.] 60 (36,1)	0,97 [0,72; 1,32]; 0,842
sexuelle Funktion	335	n. e. 100 (29,9)	166	28,5 [23,0; n. e.] 44 (26,5)	1,00 [0,70; 1,43]; 0,996
sexueller Genuss	335	n. e. 59 (17,6)	166	n. e. 17 (10,2)	1,45 [0,84; 2,50]; 0,175
Zukunftsperspektive	335	36,8 [18,0; n. e.] 122 (36,4)	166	15,8 [10,1; n. e.] 58 (34,9)	0,78 [0,56; 1,07]; 0,117
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	345	0,3 [0,2; 0,4] 341 (98,8)	172	0,2 [0,1; 0,4] 161 (93,6)	–
SUEs	345	n. e. [44,4; n. e.] 72 (20,9)	172	n. e. [29,6; n. e.] 33 (19,2)	0,77 [0,51; 1,17]; 0,217
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	345	1,0 [0,9; 1,0] 278 (80,6)	172	34,7 [26,8; n. e.] 48 (27,9)	4,83 [3,55; 6,58]; < 0,001
Abbruch wegen UEs					
Abbruch von Palbociclib oder Placebo	345	n. e. 24 (7,0)	172	n. e. 9 (5,2)	0,94 [0,43; 2,03]; 0,851

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Abbruch von Palbociclib / Placebo + Fulvestrant	345	n. e. 16 (4,6)	172	n. e. 8 (4,7)	0,71 [0,30; 1,67]; 0,407
Abbruch von Fulvestrant	345	n. e. 18 (5,2)	172	n. e. 8 (4,7)	0,80 [0,34; 1,85]; 0,577
spezifische UEs ^d					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)	345	n. e. 3 (0,9)	172	n. e. 6 (3,5)	0,17 [0,04; 0,69]; 0,005
Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	345	n. e. 81 (23,5)	172	n. e. 1 (0,6)	39,95 [5,56; 287,2]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	345	n. e. 54 (15,7)	172	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 54,5 [3,4; 877,2]; < 0,001 ^e
Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	345	6,5 [2,0; 15,7] 186 (53,9)	172	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 186,5 [11,7; 2974,8]; < 0,001 ^e
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)	345	n. e. 67 (19,4)	172	n. e. 0 (0)	n. b. RR: 67,5 [4,2; 1083,8]; < 0,001 ^e
a: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. b: Symptomskalen: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, Funktionsskalen: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. c: Der pU legt zum Datenschnitt 13.04.2018 lediglich Ereigniszeitanalysen zu einer MID von 10 Punkten vor. Es liegen keine Angaben zur Validität dieser MID vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3). d: Aufgrund der Wahl der Inzidenzschwelle durch den pU zur Darstellung von Ereigniszeitanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (nicht schwerwiegende UE), konnte keine vollständige Auswertung spezifischer UEs durchgeführt werden (siehe Abschnitt 2.7.4.3). e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test [19] CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff des MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse des MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

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

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 der die finale Analyse gemäß ursprünglicher Planung hätte bereits erfolgen sollen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Morbidität – Symptomatik

Schmerzen (EORTC 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 (CTCAE Grad ≥ 3)

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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE Grad ≥ 3)

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

Leukopenie (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Leukopenie (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant.

Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Leukozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad ≥ 3) konnte in den Ereigniszeitanalysen kein Hazard Ratio (HR) berechnet werden, da jeweils in der Kontrollgruppe kein entsprechendes Ereignis beobachtet wurde. Aufgrund der Größe der Effekte werden, trotz der Unterschiede in der Beobachtungszeit

zwischen den Behandlungsgruppen, für diese Endpunkte die relativen Risiken (RR) betrachtet. Es zeigt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Fulvestrant.

Weitere (nicht schwerwiegende) spezifische UEs

Die vom pU vorgelegten Analysen zu spezifischen nicht schwerwiegenden UEs waren inhaltlich unvollständig: Der pU hat, auch entgegen der Empfehlung des G-BA, nur Ereigniszeitanalysen für UEs mit einer Ereignishäufigkeit von $\geq 20\%$ in mindestens 1 Studienarm darstellt. Damit werden patientenrelevante UEs wie beispielsweise Ausschlag, Stomatitis, Alopezie oder Infektion der oberen Atemwege (alle PTs), die hinsichtlich der Ereignishäufigkeit einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigen, jedoch unter der vom pU gewählte Inzidenzschwelle liegen, nicht berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2).

Sonstige Endpunkte

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der oben beschriebenen Problematik zum Endpunkt Gesamtüberleben, sind die Subgruppenergebnisse zu diesem Endpunkt nicht ausreichend sicher interpretierbar. Dies beeinträchtigt auch die Interpretation der Subgruppenergebnisse der übrigen Endpunkte, weshalb auf eine vollständige Darstellung der Subgruppenergebnisse in der vorliegenden Bewertung verzichtet wird.

Ergänzender Hinweis zum Endpunkt Gesamtüberleben

In einer kürzlich (20.10.2018) unter Beteiligung des pU erschienenen Publikation zur PALOMA-3-Studie wurden Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zum selben Datenschnitt wie zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen [15]. Die Autoren heben in dieser Publikation einen vermeintlichen Vorteil von Palbociclib + Fulvestrant zum Gesamtüberleben für die Subgruppe der Frauen, die auf eine vorherige Hormontherapie angesprochen haben, hervor. Wie die Abbildung 1b der Publikation zeigt, ist die von den Autoren in der Publikation beschriebene Interaktion zum Merkmal Sensitivität auf eine vorherige Hormontherapie jedoch nicht statistisch signifikant.

In Tabelle 11 werden ergänzend die Interaktions-p-Werte zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den zu dieser Nutzenbewertung vorliegenden Daten zur PALOMA-3-Studie zu folgenden Subgruppenmerkmalen aufgeführt:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Nordamerika)
- Vorhandensein viszeraler Metastasen (ja vs. nein)
- Menopausenstatus (postmenopausal vs. prä- / perimenopausal)
- dokumentierte Sensitivität auf eine vorherige Hormontherapie (ja vs. nein)

Tabelle 11: Interaktions-p-Werte zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation), Datenschnitt 13.04.2018

Studie	Interaktions-p-Wert ^a
Endpunkt Merkmal	
PALOMA-3	
Gesamtüberleben	
Alter	0,042
Region	0,759
viszerale Metastasen	0,442
Menopausenstatus	0,251
Sensitivität auf eine vorherige Hormontherapie	0,124
a: p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert für Behandlung, Subgruppenmerkmal und Behandlung x Subgruppenmerkmal	

Zum Endpunkt Gesamtüberleben liegt zu den betrachteten Subgruppenmerkmalen nur für das Merkmal Alter eine statistisch signifikante Effektmodifikation vor. Die in der Publikation getätigten Schlussfolgerungen zum Subgruppenmerkmal Sensitivität auf eine vorherige Hormontherapie sind daher aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar. Des Weiteren weicht das Vorgehen in der Publikation auch von dem des pU im Dossier ab. Im Dossier kommt der pU im Modul 4 B zu dem Schluss, dass sich auf Basis der Subgruppendaten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen ergeben würden.

2.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen zur PALOMA-3-Studie ergeben sich in der Zusammenfassung Vorteile und Nachteile für Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant + Placebo.

Da die vom pU vorgelegten Daten zu spezifischen UEs inhaltlich unvollständig sind, werden spezifische UEs im Folgenden nicht in der zusammenfassenden Betrachtung berücksichtigt.

Vorteile von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant liegen zu folgenden Endpunkten vor:

- Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Endpunktkategorie Morbidität) mit mäßiger Ergebnissicherheit
- Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität) mit mäßiger Ergebnissicherheit

Ein **Nachteil** von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant liegt zu folgendem Endpunkt vor:

- schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3): aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PALOMA-3 lassen sich – wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben – anhand der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage 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 12 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Palbociclib.

Tabelle 12: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist			
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. ^d	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 fett 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			

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für postmenopausale Patientinnen (Fragestellung B1) einen erheblichen Zusatznutzen und für prä- / perimenopausale Patientinnen (Fragestellung B2) einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum 1. Beschluss zu Palbociclib folgende Befristungsaufgaben festgelegt:

„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PALOMA-3 vorgelegt werden.“ [5]

Zudem hat der G-BA im vorangegangenen Beratungsgespräch folgende Empfehlung zur Darstellung der Endpunkte zu Nebenwirkungen abgegeben:

„Für die nach Ablauf der Befristung anstehende Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird vorgeschlagen, zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtraten, häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) sowie häufige SUE, häufige Therapieabbrüche wegen UE und häufige UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) im Dossier abzubilden.“ [20]

Im vorliegenden Dossier kommt der pU diesen Empfehlungen und Auflagen des G-BA nur teilweise nach. Der pU stellt die Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE jeweils nur für Ereignisse, die eine doppelte so hohe Ereignishäufigkeit wie die jeweils vom G-BA empfohlene, dar. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher inhaltlich unvollständig.

2.6 Liste der vom pU eingeschlossenen Studie

PALOMA-3-Studie

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 425-439.

Pfizer. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of fulvestrant (faslodex) with or without PD-0332991 (palbociclib) \pm goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26.

Pfizer. Palbociclib (PD-0332991) combined with fulvestrant in hormone receptor+ HER2-negative metastatic breast cancer after endocrine failure (PALOMA-3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135>.

Pfizer. Palbociclib (PD-0332991) combined with fulvestrant in hormone receptor+ HER2-negative metastatic breast cancer after endocrine failure (PALOMA-3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942135>.

Pfizer. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 17.03.2016 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002580-26/results>.

Pfizer. 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); final protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 20.10.2018.

Pfizer. 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]. 2018.

Pfizer. 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015; 373(3): 209-219.

Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2018; 379(20): 1926-1936.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Wie zur vorherigen Bewertung benennt der pU sowohl für post- als auch prä- / perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fragestellung B1: postmenopausale Frauen nach endokriner Therapie

Für postmenopausale Frauen entspricht die Wahl des pU nur für eine Teilpopulation (mit Antiöstrogentherapie vorbehandelte Patientinnen) der Festlegung des G-BA, der neben Fulvestrant noch weitere Optionen vorgegeben hat (siehe Tabelle 4). Im Gegensatz zum G-BA berücksichtigt der pU bei seiner Wahl von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie erneut nicht die Art der endokrinen Vortherapie (Aromatasehemmer vs. Antiöstrogentherapie). Wie zur vorherigen Bewertung begründet er sein Vorgehen damit, dass die Wirkung von Fulvestrant unabhängig von der Art der Vortherapie sei und dass der Einsatz von Fulvestrant nach Aromatasehemmer-Therapie den Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität entspreche.

Demgegenüber steht, dass die EMA am 29.05.2017 zum wiederholten Male eine vom Zulassungsinhaber (AstraZeneca) beantragte Erweiterung der Zulassung von Fulvestrant auf Patientinnen mit Aromatasehemmer-resistenten Brustkrebs abgelehnt hat [17].

Fulvestrant ist daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für postmenopausale Frauen, die mit einer Antiöstrogentherapie vorbehandelt wurden, eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fragestellung B2: prä- / perimenopausale Frauen nach endokriner Therapie

Auch für Fragestellung B2 hat sich im Vergleich zur vorherigen Bewertung keine relevante Änderung ergeben. Die vom G-BA für prämenopausale Patientinnen vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie – eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes – beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen. Wie zur vorherigen Bewertung begründet der pU seine Wahl damit, dass Fulvestrant aufgrund der vorhandenen Evidenz und Leitlinienempfehlungen eine adäquate endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes darstelle. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Fulvestrant ist in der Monotherapie nur für mit Antiöstrogentherapie vorbehandelten postmenopausalen Frauen zugelassen (siehe oben), nicht jedoch für prä- / perimenopausale Frauen. Auch die vom pU zitierten Leitlinien geben keine Empfehlung für einen bevorzugten Einsatz von Fulvestrant in dieser Therapiesituation. Welche Therapie die adäquate Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt muss grundsätzlich patientenindividuell geprüft werden [21,22]. Somit stellt Fulvestrant allein keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU präsentierte Patientenpopulation dar.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

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

Der pU untersucht die Fragestellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in Monotherapie zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Der Fragestellung wird bis auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (und der damit einhergehenden fehlenden Berücksichtigung des Menopausenstatus) gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Auch den Ein- / Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) durch.

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

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

Für die Nutzenbewertung von Palbociclib schließt der pU die Studie PALOMA-3 ein. Diese untersucht prä- / peri- sowie postmenopausalen Frauen, die eine Progression während oder nach einer endokrinen Therapie in adjuvanter oder fortgeschrittener Therapielinie hatten. Da jedoch alle Patientinnen in der Studie Fulvestrant als Vergleichstherapie erhielten, ist für beide Fragestellungen in der PALOMA-3-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit liegt für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie vor.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

Im Dossier des pU liegen für beide Fragestellungen keine relevanten Ergebnisse aus RCT zu Palbociclib vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen zu der von ihm eingeschlossenen Studie PALOMA-3 werden daher nur kommentiert, sofern sie für die vorliegende Bewertung relevant sind.

2.7.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Beschreibung des pU zu Design und Patientenpopulation zu der von ihm eingeschlossenen PALOMA-3-Studie sind ausreichend. Eine Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.3.1.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der Studie

PALOMA-3, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Das geplante Vorgehen des pU zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs ist sachgerecht.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

In beiden Behandlungsgruppen zeigen sich vergleichsweise hohe Anteile an Patientinnen, die (laut Studienbericht) für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht mehr weiter beobachtet werden. Dieser Anteil ist zudem deutlich geringer in der Interventions- als in der Kontrollgruppe der Studie (Palbociclib + Fulvestrant: 10,4 % vs. Placebo + Fulvestrant: 15,5 %). Darüber hinaus zeigen sich in der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Abbildung 1) bereits früh relativ viele Zensierungen in beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt geht daher Information von einem relevanten Anteil an Patientinnen nicht in die Auswertung ein. Dies ist insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben, bei dem eine nahezu vollständige Beobachtung aller Patientinnen zu erwarten ist und bei dem sich zudem in der vorliegenden Bewertung nur ein geringer Unterschied in den Ereigniszahlen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigt, von Bedeutung.

In die PALOMA-3-Studie wurden etwa 1 Viertel mehr Patientinnen als geplant eingeschlossen, weshalb eine nachträgliche Anpassung der erforderlichen Ereigniszahlen zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt wurde. Die Änderung der Kriterien zur finalen Analyse im Statistischen Analyseplan erfolgte am 10.01.2018 und damit nach Bekanntwerden der Ergebnisse zumindest der ersten 2 Datenschnitte. Entsprechend der Änderung sollte die finale Analyse nicht wie vorher geplant nach 198 Ereignissen (Ereignisanteil von 47 % von 417 Patientinnen), sondern erst nach 313 Ereignissen (Ereignisanteil von 60 % der tatsächlich eingeschlossenen 521 Patientinnen) erfolgen.

Da mehr Patientinnen als ursprünglich geplant eingeschlossen worden sind, kann eine Anpassung der Anzahl erforderlicher Ereignisse und damit verbundene Verzögerung der finalen Analyse generell sinnvoll sein. Die überproportionale Anhebung des Ereignisanteils (von 47 % auf 60 %), und die damit verbundene zusätzliche Verzögerung der finalen Analyse, ist jedoch nicht nachvollziehbar. Dies gilt umso mehr, als dass diese Anpassung zu einem Zeitpunkt erfolgte, als sowohl die ursprünglich geplante Anzahl von 198 erforderlichen Ereignissen (Ereignisanteil von 47 %) als auch eine anhand dieses geplanten Ereignisanteils auf die 521 eingeschlossenen Patientinnen erweiterte Ereigniszahl von 245 bereits überschritten war und somit der finale Datenschnitt gemäß ursprünglicher Planung bereits hätte erfolgen sollen. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Ergebnisse durch selektive Beendigung

der Studie kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die vom pU vorgelegte Auswertung zur Gesamtmortalität wird daher als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) als niedrig. Er begründet diese Einschätzung unter anderem mit den hohen Rücklaufquoten.

Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die vom pU angegebenen Rücklaufquoten beziehen sich lediglich auf die Patientinnen unter Behandlung. Wird die Rücklaufquote korrekterweise auf die Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, bezogen, zeigen sich zwischen den Therapiearmen zunehmend unterschiedliche Anteile an unvollständigen Beobachtungen. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie PALOMA-3 erfolgen aufgrund von Krankheitsprogression (75,2 % im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und 83,3 % im Placebo + Fulvestrant-Arm), wobei die Krankheitsprogression – wenn man die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (05.12.2014) betrachtet – im Placebo + Fulvestrant-Arm signifikant früher auftritt als im Palbociclib + Fulvestrant-Arm [4]. Dieser Abbruchgrund ist potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Placebo + Fulvestrant-Arms gegenüber der des Palbociclib + Fulvestrant-Arms von etwa 49 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig, gibt jedoch keine separate Bewertung für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs sowie die Endpunkte zu spezifischen UEs an. Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Da die SUEs, schweren UEs und spezifische UEs lediglich bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden und der Abbruchgrund maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert wird, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von unstratifizierten Analysen bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben als einzige Sensitivitätsanalyse beschrieben. In Modul 4 B Anhang 4-G3 werden jedoch auch für die anderen Endpunkte entsprechende Sensitivitätsanalysen dargestellt. Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen. Ungeachtet dessen ist keine der vom pU zur Gesamtpopulation präsentierten Sensitivitätsanalysen fazitrelevant.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Das Vorgehen zur Auswahl der in der vorliegenden Bewertung berücksichtigten Endpunkte entspricht dem der vorherigen Bewertung [3,4]. Im Folgenden werden daher nur über dieses Vorgehen hinausgehende relevante Informationen aufgeführt.

Mortalität

- Gesamtüberleben: berücksichtigt

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht berücksichtigt

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts entspricht seiner Argumentation zur Erstbewertung von Palbociclib, wobei der pU den Endpunkt nur noch als aus seiner Sicht direkt patientenrelevanten Endpunkt, nicht mehr aber als Surrogat für das Gesamtüberleben beschreibt (zur Kommentierung der Argumentation des pU siehe [3]).

- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht berücksichtigt

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts, entspricht der Erstbewertung [3,4]. Daher wird auch zur vorliegenden Bewertung diesem Vorgehen nicht gefolgt.

Darüber hinaus führt der G-BA in seinen Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Palbociclib an, dass der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie mit gravierenden Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse behaftet sei [5]. So könne eine Verzögerung einer Chemotherapie für Patientinnen relevant sein, die bisher noch keine Chemotherapie erhalten haben. Gemäß Angaben im Studienbericht hatte etwa 1 Drittel (32,6 % im Palbociclib + Fulvestrant- bzw. 36,8 % im Placebo + Fulvestrant-Arm) der Patientinnen der PALOMA-3 jedoch bereits zu Studieneinschluss eine Chemotherapie gegen die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten. Die Operationalisierung des pU lässt diese Information unberücksichtigt und untersucht nicht die Zeit bis zur erstmaligen, sondern lediglich die Zeit zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. Des Weiteren fehlen wesentliche Informationen darüber, warum eine Chemotherapie als Folgetherapie initiiert wurde.

Schließlich wurden die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen in der Studie PALOMA-3 nur bis zum Progress und nicht darüber hinaus erhoben. Somit kann nicht bewertet werden, inwieweit sich mögliche Vorteile, die sich aus

einer verzögerten Durchführung einer ersten nachfolgenden Chemotherapie ergeben, in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.

Zusammengefasst wird der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht als valider patientenrelevanter Endpunkte eingestuft und daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23): berücksichtigt

Die Symptomatik wurde in der Studie PALOMA-3 über den EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [23,24].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-BR23 zur Erhebung spezifischer Symptomatik sowie zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Studie PALOMA-3 angewendet [25]. Das Instrument verwendet neben 4 Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss, soziale Funktion) auch 4 Symptomskalen zu Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptomen, Armsymptomen und die Belastung durch Haarausfall ab. Der pU ordnet die Symptomskalen der Morbidität und die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU präsentiert im Dossier zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Analysen bestehend aus Responderanalysen und entsprechenden Ereigniszeitanalysen für Patientinnen, die eine Verschlechterung der Symptomskalen um die Minimal important Difference (MID) von ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zeigten. Diesem Vorgehen wird gefolgt, es handelt sich bei der MID um ein etabliertes Responsekriterium, und die Responderanalysen werden zur vorliegenden Bewertung herangezogen [26]. Die geplanten Auswertungen der stetigen Daten zu den Endpunkten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen nicht vor.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): berücksichtigt, keine verwertbaren Daten

Der pU legt im Dossier zum EQ-5D VAS Post-hoc-Analysen vor, bestehend aus Responderanalysen und entsprechenden Ereigniszeitanalysen für Patientinnen, die eine Verschlechterung um die MID von ≥ 10 mm in der VAS zum Ausgangswert zeigten. Da der

pU im Dossier keine Angaben zur Validität der von ihm verwendeten MID macht, werden die vom pU präsentierten Ereigniszeitanalysen nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die primär geplanten und zur vorherigen Bewertung dargestellten stetigen Analysen zur Veränderung der EQ-5D VAS über den Studienverlauf liegen für den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Datenschnitt nicht vor. Allerdings wären diese Analysen aufgrund des hohen und zwischen den Therapiearmen zunehmend unterschiedlichen Anteils an unvollständigen Beobachtungen vermutlich auch nicht verwertbar.

Es liegen zum vorliegenden Datenschnitt somit für die EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 05.12.2014 sind der Bewertung A17-15 [4] zu entnehmen, dort zeigte sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [4].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23): berücksichtigt

Wie oben beschrieben präsentiert der pU im Dossier zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Analysen bestehend aus Responderanalysen und entsprechenden Ereigniszeitanalysen für Patientinnen, die eine Verschlechterung der Funktionsskalen um die MID von ≥ 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert zeigten. Diese Analysen werden für die Bewertung herangezogen. Auch hier liegen die geplanten Auswertungen der stetigen Daten zu den Endpunkten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 nicht vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht berücksichtigt, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3): berücksichtigt

Der pU präsentiert zu SUEs und schweren UEs Ereigniszeitanalysen für den Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. Der pU gibt an, Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, auszuschließen. Der pU identifiziert als zweifelsfrei mit der Grunderkrankung assoziiert nur den bevorzugten Begriff (PT des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) „Breast Cancer“ aus der Systemorganklasse (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, was lediglich bei 1 Patientin aufgetreten sei. Aus dem Studienprotokoll geht zudem hervor, dass ein Ereignis, welches auf eine Progression zurückzuführen ist, nur dann als SUE gezählt werden sollte, wenn es den Tod der Patientin zur Folge hatte.

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und die Ereigniszeitanalysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

- Abbruch wegen UEs: berücksichtigt

Der pU legt separate Auswertungen zu Abbruch der Therapie von Palbociclib oder Placebo bzw. Fulvestrant bzw. von Palbociclib oder Placebo jeweils in Kombination mit Fulvestrant vor. Laut Studienprotokoll konnte nach Abbruch der Therapie mit Palbociclib die Therapie mit Fulvestrant fortgesetzt werden. Aus dem Studienprotokoll ist jedoch nicht zu entnehmen, ob nach Abbruch von Fulvestrant die Therapie mit Palbociclib / Placebo fortgesetzt werden durfte. Aus den Ergebnissen in Tabelle 10 geht jedoch hervor, dass die Anzahl an Patientinnen, die die Behandlung mit Fulvestrant abgebrochen haben, in etwa der entspricht, die die Behandlung mit Palbociclib / Placebo und Fulvestrant abgebrochen haben. Es wird daher davon ausgegangen, dass die meisten Patientinnen, die die Behandlung von Fulvestrant abgebrochen haben, beide Wirkstoffe (Palbociclib / Placebo und Fulvestrant) abgesetzt haben.

- spezifische UEs: teilweise berücksichtigt

Der pU präsentiert Analysen einiger UEs vom besonderem Interesse, die als PT oder als standardisierte MedDRA Abfrage (SMQ) operationalisiert sind. Er begründet die Auswahl mit der Präspezifizierung dieser UEs im Studienprotokoll der Studie PALOMA-3. Die Präspezifizierung ist anhand der Studienunterlagen der PALOMA-3 jedoch nicht nachvollziehbar.

Spezifische UEs für die vorliegende Bewertung werden anhand der in der PALOMA-3-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Aufgrund der Unterschiede in den Beobachtungszeiten (siehe Abschnitt 2.3.2) zwischen den Behandlungsgruppen erfolgt die Auswahl auf Basis der Ereigniszeitanalysen.

Entgegen den Empfehlungen des G-BA stellt der pU die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen nur für UEs mit einer Ereignishäufigkeit von $\geq 20\%$ in mindestens 1 Studienarm dar (siehe Abschnitt 2.5). Der G-BA hatte den pU darauf hingewiesen, dass die vorgeschlagene Relevanzschwelle von 20% als kritisch angesehen würde [20]. Die vom pU gewählte Schwelle ist auch inhaltlich nachweislich nicht sachgerecht. Patientenrelevante UEs in der Gesamtpopulation wie beispielsweise Ausschlag, Stomatitis, Alopezie oder Infektion der oberen Atemwege (alle PTs), die einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigen, jedoch unter der vom pU gewählte Inzidenzschwelle liegen, werden durch die vom pU gewählte Darstellung in den Ereigniszeitanalysen nicht berücksichtigt. Damit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zu spezifischen UE inhaltlich unvollständig.

Auch zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs wählt der pU abweichend von der Empfehlung des G-BA, der eine Ereignishäufigkeit von $\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm empfohlen hat (siehe Abschnitt 2.5), eine höhere Inzidenzschwelle (Ereignishäufigkeit von $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) zur Darstellung der Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Ereignisse. Allerdings kann für diese Endpunkte davon

ausgegangen werden, dass nur wenige Ereignisse unter der vom pU gewählten Inzidenzschwelle liegen. Diese Ergebnisse werden somit für die Auswahl herangezogen.

Es wurden folgende schwere bzw. schwerwiegende spezifische UEs ausgewählt:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3)
- Leukopenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)
- Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)
- Neutropenie (PT, CTCAE Grad ≥ 3)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Leukozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (alle CTCAE Grad ≥ 3) konnte jeweils in den Ereigniszeitanalysen kein HR berechnet werden, da jeweils in der Kontrollgruppe kein entsprechendes Ereignis beobachtet wurde. Aufgrund der Größe der Effekte werden zur Bewertung dieser Endpunkte die RR betrachtet.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

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

Subgruppenmerkmale

In der vorliegenden Bewertung sollten folgende Subgruppenmerkmale betrachtet werden:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Nordamerika)
- Vorhandensein viszeraler Metastasen (ja vs. nein)
- Menopausenstatus (postmenopausal vs. prä- / perimenopausal)
- dokumentierte Sensitivität auf eine vorherige Hormontherapie (ja vs. nein)

Abgesehen von den Merkmalen Alter und Region waren die übrigen Merkmale prädefinierte Stratifizierungsfaktoren der Studie PALOMA-3.

Die Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht ausreichend sicher interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.4). Dies beeinträchtigt auch die Interpretation der Subgruppenergebnisse der übrigen Endpunkte, weshalb auf eine vollständige Darstellung der Subgruppenergebnisse in der vorliegenden Bewertung verzichtet wird.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib + Fulvestrant herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers und beziehen sich auf die vom pU eingeschlossene Studie PALOMA-3.

Da die vom pU vorgelegten Daten zur Studie PALOMA-3 nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1), wird die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise durch den pU nicht kommentiert.

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

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

Der pU leitet basierend auf seinen Auswertungen zur PALOMA-3 Studie für Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen) einen erheblichen Zusatznutzen und für Fragestellung B2

(prä- / perimenopausale Frauen) einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Zur Aussagesicherheit äußert sich der pU in seiner Gesamtschau nicht.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU herangezogenen Daten der PALOMA-3-Studie sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3.1).

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Palbociclib + Fulvestrant eingesetzt.

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

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß der Fachinformation ist Palbociclib angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten [18]

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden [18].

Aufgrund unterschiedlicher Befristungen aus dem vorigen Verfahren zu Palbociclib [27,28] bezieht sich die vorliegende Bewertung ausschließlich auf die Indikation bei HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation von Palbociclib [18].

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die betrachtete Zielpopulation in

- postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B1) und
- prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B2).

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine weitere endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass derzeit in der metastasierten Situation der höchste Bedarf an verbesserten Optionen zur Behandlung des Brustkrebses besteht. Die Behandlungsziele umfassen laut pU unter anderem den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, die maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, die Verlängerung der Krankheitskontrolle und, wenn möglich, die Verlängerung der Lebenszeit. Außerdem

beschreibt er primäre und sekundäre Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien als eine erhebliche Herausforderung in der Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in 5 Schritten.

Schritt 1) Anzahl der Patientinnen in der GKV mit Brustkrebs

Die Berechnung des pU geht von der Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs aus. Zunächst greift er auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zurück [29]. Diesem entnimmt er eine für 2018 prognostizierte rohe Inzidenzrate von 173 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen. Auf Grundlage der GKV-Mitgliederstatistik KM1 für das Jahr 2017 berechnet der pU eine Anzahl von 37 615 159 Frauen im gleichen Jahr in der GKV [30]. So ergibt sich laut pU als Untergrenze eine Anzahl von 65 074 Patientinnen in der GKV, die jährlich an Brustkrebs erkranken.

Außerdem entnimmt der pU dem Bericht des RKI und der GEKID eine geschätzte Anzahl von 311 400 Patientinnen, die am 31.12.2014 lebten und seit 2010 neu an Brustkrebs erkrankt waren (5-Jahres-Prävalenz) [29]. Anhand der Anzahl von 37 615 159 Frauen in der GKV und von 41 428 000 Frauen in Deutschland im Jahr 2017 gemäß der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) [31] ermittelt der pU einen GKV-Anteil von 90,8 %. Übertragen auf die 5-Jahres-Prävalenz ergibt dies laut pU als Obergrenze eine Anzahl von 282 751 Patientinnen mit Brustkrebs in der GKV.

Der pU schätzt somit basierend auf der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz eine Anzahl von 65 074 bis 282 751 Patientinnen mit Brustkrebs in der GKV.

Schritt 2) Anzahl der Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses zieht der pU die Stadien IIIC und IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran. Die Auswahl des Stadiums IIIC begründet er damit, dass dieses aufgrund des Lymphknotenbefalls N3 am besten die Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium abbilde, für die eine Resektion oder Radiotherapie mit kurativer Intention nicht mehr geeignet ist.

Um die Anzahl der Patientinnen in den berücksichtigten Stadien zu ermitteln, überträgt der pU die Summe mehrerer Anteile sowohl auf die Unter- als auch auf die Obergrenze aus Schritt 1.

Zunächst setzt er einen Anteil von 7,2 % für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (UICC-Stadium IV) bei Diagnose an, der aus einem Bericht zum Krebsregister Schleswig-

Holstein und den Diagnosejahren 2012 bis 2014 stammt und sich auf 2352 Neuerkrankungen mit bekanntem UICC-Stadium bezieht [32].

Der pU berücksichtigt auch den Anteil der Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch keine Metastasen haben und diese erst im Krankheitsverlauf entwickeln. Basierend auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahre 1998 bis 2015 gibt er einen Wert von 11,6 % an [33]. Dieser geht auf 42 847 Patientinnen ohne Metastasierung (M0) zum Zeitpunkt der Diagnose zurück, von denen es beim oben genannten Anteil innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren nach Diagnosestellung zu einer Metastasierung kam.

Mit Bezug auf Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg gibt der pU für das Jahr 2009 bei 3687 neu erkrankten Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium einen Anteil von 3,6 % mit Brustkrebs im UICC-Stadium IIC an [34].

Der pU überträgt in Summe einen Anteil von 22,4 % auf die Spanne der Anzahl aus Schritt 1 und schätzt auf diese Weise eine Anzahl von 14 577 bis 63 336 Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Schritt 3) Anzahl der Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Anschließend setzt der pU einen Anteil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs von 64,5 % an. Diese Angabe stammt aus einer Auswertung des Tumorregisters München aus dem Jahr 2015, die er auch im vorigen Dossier zu Palbociclib zu diesem Zweck herangezogen hat [3,35]. Der Anteilswert bezieht sich demnach auf Patientinnen mit Metastasierung (primär oder im Verlauf) im Zeitraum der Diagnosejahre 2002 bis 2013.

Der pU geht auf dieser Grundlage von 9402 bis 40 852 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs aus.

Schritt 4) Aufteilung der Patientinnen aus Schritt 3 nach Menopausenstatus

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Aufteilung nach Menopausenstatus vor. Dazu zieht er die Anzahl neu an Brustkrebs erkrankter Patientinnen aus dem Jahr 2014 nach 5-Jahres-Altersgruppen gemäß den Daten der GEKID (Datenstand: Juli 2017) heran [36]. Für den Eintritt der Menopause setzt der pU das Alter von 50 Jahren an, da die genaue Verteilung innerhalb der Altersgruppe von 50 bis 54 Jahren unklar sei und ermittelt für postmenopausale Patientinnen einen Anteil von 82,5 % und für prä- und perimenopausale Patientinnen einen Anteil von 17,5 %.

Demnach ergeben sich laut pU basierend auf der Patientenzahl aus Schritt 3

- 7757 bis 33 703 postmenopausale Patientinnen und
- 1645 bis 7149 prä- und perimenopausale Patientinnen.

Schritt 5) Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4, die für eine endokrine Zweitlinientherapie infrage kommen

Im letzten Berechnungsschritt greift der pU auf Daten des Tumorregisters Mammakarzinom aus den Jahren 2007 bis 2015 zurück, die sich auf erwachsene Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bekanntem HR- und HER2-Status und einer bis zum 31.12.2012 begonnenen palliativen Behandlung beziehen [37]. Von 445 Patientinnen mit HR-positiver und HER2-negativer Erkrankung erhielten 74 % eine Zweitlinientherapie.

Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die zuvor ermittelten Patientenzahlen nach Menopausenstatus. Das Ergebnis umfasst laut pU die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Es ergeben sich auf diese Weise

- 5740 bis 24 940 postmenopausale Patientinnen (Fragestellung B1) und
- 1218 bis 5290 prä- und perimenopausale Patientinnen (Fragestellung B2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Vergleich zum Dossier aus dem vorigen Verfahren zu Palbociclib [35] hat der pU bei der vorliegenden Berechnung in Übereinstimmung mit der vorigen Dossierbewertung [3] auf den Abzug von Sterbefällen von der 5-Jahres-Prävalenz verzichtet. Dennoch bestehen methodische Schwächen, sodass die von ihm berechnete Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung diskutiert.

Zu Schritt 2

Wie bereits im vorigen Verfahren [3] ist hinsichtlich der Anteilsbestimmung für die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Zustand anzumerken, dass der pU die gleichen auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerte sowohl auf die Inzidenz (Untergrenze) als auch auf die 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) überträgt. Dies führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist.

Der Anteil der Patientinnen, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einer Metastasierung kommt, ist als unsicher anzusehen. Auch der pU weist darauf hin, dass der angegebene Anteil nur eine Annäherung darstellt. Er geht von einer Überschätzung aus, da es sich um einen subtypenübergreifenden Wert handelt, während bei den Subtypen Luminal-A-like und HER2-negativem Luminal-B-like Hinweise auf vergleichsweise geringere Anteilswerte vorliegen. Der vom pU für den angesetzten Anteil zitierten Quelle ist zu entnehmen, dass die Ergebnisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein können [33]. Außerdem zieht der pU den Anteil der Patientinnen heran, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose eine Metastasierung erleiden, obwohl die zitierte Quelle zeigt, dass es bei Betrachtung eines längeren Zeitraums bei einem höheren Anteil der Patientinnen zu Metastasen kommt.

Der vom pU für das UICC-Stadium IIIC angesetzte Anteil ist als unsicher anzusehen. Dies ist nicht nur auf die eingeschränkte Aktualität der Auswertung für das Jahr 2009 zurückzuführen [34]. Darüber hinaus findet sich in dem Bericht der Hinweis, dass die Daten möglicherweise erheblich verzerrt sind – unter anderem, weil die Brustkrebszentren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Die insgesamt eingegangenen Meldungen entsprachen nur 56,6 % der vom RKI (Zentrum für Krebsregisterdaten) für das Einzugsgebiet des Registers geschätzten Fallzahl. Außerdem gab es für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium. Des Weiteren vernachlässigt der pU – im Gegensatz zu seinem Vorgehen bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs – die Patientinnen, die erst im Krankheitsverlauf in das betreffende Stadium (in diesem Fall IIIC) eintreten.

Zu Schritt 3

Bei der Anteilsberechnung für die Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus greift der pU auf eine Auswertung zurück, bei der für 15,3 % der Patientinnen keine Angabe zum Rezeptorstatus vorliegt [3,35]. Außerdem bezieht sich die Auswertung lediglich auf metastasierten und nicht auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. Aus diesen Gründen ist auch hier von Unsicherheit auszugehen.

Zur Unsicherheit trägt auch bei, dass einer Analyse zum Tumorregister Mammakarzinom [37], die der pU selbst in Schritt 5 heranzieht, zu entnehmen ist, dass Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Status 54 % an insgesamt 1395 Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, einer begonnenen palliativen Therapie und dokumentiertem Rezeptorstatus ausmachen. Es ist jedoch unklar, inwieweit die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs auf die Gesamtheit der Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs übertragbar ist.

Zu Schritt 4

Bei der Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus setzt der pU aufgrund der vom GEKID festgelegten 5-Jahres-Altersgruppen [36] eine Altersgrenze von 50 Jahren an, obwohl von ihm zitierte Quellen auf ein etwas höheres Alter bei Eintritt in die Menopause bei Frauen allgemein (ohne Einschränkung auf Brustkrebspatientinnen) hindeuten [38,39]. Darüber hinaus gibt der pU eine späte Menopause als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs an. Demnach könnte bei Frauen mit Brustkrebs die Menopause später einsetzen als bei Frauen allgemein. Insgesamt könnte dies zu einer Überschätzung des Anteils postmenopausaler Patientinnen (respektive einer Unterschätzung des Anteils prä- und perimenopausaler Patientinnen) durch den pU führen.

Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit des Anteils auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und auf die 5-Jahres-Prävalenz fraglich, weil der Anteil anhand der Altersverteilung aller neu erkrankten Patientinnen mit Brustkrebs innerhalb von 1 Jahr ermittelt wurde [36].

Zu Schritt 5

Der Ansatz des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, ist unsicher. Grund hierfür ist, dass der pU hierzu den Anteil der Patientinnen anführt, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Aus diesem Anteil ist jedoch nicht auf den zu bestimmenden Anteil derjenigen zu schließen, die der Fachinformation [18] entsprechend unabhängig von der Therapielinie eine endokrine Therapie erhalten haben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz des Brustkrebses aus, da der vorübergehende Anstieg der Inzidenzrate durch die frühere Erfassung aufgrund der Einführung des Mammografiescreenings zu erklären sei. Die Metastasierungsrate sei zwar in den letzten Jahren gesunken. Allerdings ließe sich nicht vorhersagen, inwieweit Optimierungen der Vorsorge und der Behandlung der Primärerkrankung zu einer weiteren Verringerung führen. Daher geht der pU gegenwärtig auch näherungsweise von einer konstanten Metastasierungsrate aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

- Für postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant oder Letrozol (jeweils nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder
 - Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist).

- Für prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Für postmenopausale Frauen folgt der pU bei der Kostendarstellung der Festlegung des G-BA.

Bei der Kostendarstellung für prä- und perimenopausale Frauen weist der pU zusätzlich zu den Kosten der vom G-BA aufgezählten zugelassenen Wirkstoffe Kosten für Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus aus. Diese werden im Folgenden nicht bewertet.

In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass bei prämenopausalen Frauen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. Der pU stellt die Kosten von Goserelin und Leuprorelin dar. Er weist sie separat aus, geht aber davon aus, dass die Kosten der Ovarialsuppression zusätzlich zu allen Wirkstoffen bei prä- und perimenopausalen Patientinnen anfallen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [18,40-49].

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Fulvestrant macht der pU unterschiedliche Angaben für das 1. Jahr (13 Behandlungstage) und folgende Jahre der Behandlung (12 Behandlungstage).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [18,40-49].

Medroxyprogesteronacetat ist gemäß der Fachinformation individuell zu dosieren, wobei üblicherweise eine Dosierung von 300 bis 1000 mg pro Tag empfohlen wird [42]. Der pU legt seinen Berechnungen als Untergrenze der Dosisspanne 250 mg pro Tag zugrunde, da für das vorliegende Indikationsgebiet nur Tabletten mit einer Wirkstärke von 250 oder 500 mg zur Verfügung stehen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Palbociclib, Fulvestrant, Goserelin, Everolimus, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2018 wieder.

Bei Fulvestrant legt der pU seinen Berechnungen die wirtschaftlichste Packungsgröße (2 Fertigspritzen) und nicht die größte verfügbare Packung (6 Fertigspritzen) zugrunde.

Der pU setzt für Goserelin nicht das günstigste verfügbare Präparat an. Die Abweichung ist allerdings nur gering.

Für die Festbeträge von Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol und Exemestan setzt der pU keinen Herstellerrabatt an.

Der vom pU für Leuprorelin angesetzte Herstellerrabatt weicht geringfügig von dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Wert ab.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben oder dort lediglich empfohlen sind [18,40-49]. Bei Letrozol setzt er beispielsweise osteodensitometrische Untersuchungen an, obwohl dies der Fachinformation ausschließlich für Patientinnen mit Frakturen in der Anamnese oder erhöhtem Osteoporoserisiko, die eine adjuvante beziehungsweise erweiterte adjuvante Behandlung erhalten, zu entnehmen ist [49]. Die vom pU bei Everolimus angesetzte Überwachung der Nüchternblutglukose, von Cholesterin und der Triglyzeride sowie die Kontrolle des Differentialblutbildes werden in der Fachinformation zum Beispiel lediglich empfohlen [48].

Einige der vom pU angesetzten Leistungen fallen nur initial an. Zum Beispiel berücksichtigt er bei allen für prä- und perimenopausale Patientinnen relevanten Wirkstoffen einen Schwangerschaftsnachweis. Ein weiteres Beispiel ist die von ihm angesetzte augenärztliche Untersuchung bei Tamoxifen. Infolgedessen macht der pU teilweise unterschiedliche Angaben für das 1. Jahr und folgende Jahre der Behandlung.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 15 in Abschnitt 4.4.

Der pU weist darauf hin, dass zu den Jahrestherapiekosten von Palbociclib die Jahrestherapiekosten des Kombinationspartners Fulvestrant zu addieren sind.

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

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Palbociclib, Fulvestrant, Goserelin, Everolimus, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat sind in der Größenordnung plausibel. Seine für Leuprorelin berechneten Arzneimittelkosten sind für ein 1-Monats-Depot [45] in der Größenordnung plausibel. Es ist auch ein 3-Monats-Depot verfügbar [50], für das sich marginal geringere Kosten ergeben.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind überschätzt, weil er keinen Herstellerrabatt berücksichtigt. Dies gilt auch für die vom pU ausgewiesene Obergrenze bei Tamoxifen, während die Untergrenze trotz unberücksichtigtem Herstellerrabatt noch in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben oder dort lediglich empfohlen sind [18,40-49].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Palbociclib bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen enthaltenen Bestandteile kontraindiziert ist. Er geht allerdings aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs davon aus, dass dies nur eine vernachlässigbar geringe Anzahl von Patientinnen betrifft. Weitere Kontraindikationen, die sich zum Beispiel für den Kombinationspartner Fulvestrant ergeben (unter anderem schwere Einschränkung der Leberfunktion), nennt der pU nicht.

Der pU geht nicht davon aus, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen eine relevante Verringerung des Versorgungsanteils von Palbociclib stattfindet. Der pU berechnet eine Anzahl von 6000 Patientinnen, die pro Jahr mit Palbociclib behandelt werden. Diese Angabe bezieht sich laut pU allerdings nicht nur auf die in dieser Bewertung ausschließlich zu betrachtende Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellungen B1 und B2), sondern auch auf die Kombination mit einem Aromataseinhibitor (Fragestellungen A1 und A2, siehe [3]). Es sei davon auszugehen, dass Palbociclib zunächst verstärkt im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt wird und sich langfristig der Einsatz von Palbociclib gleichmäßig auf beide Anwendungsgebiete verteilt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU hat im Vergleich zum Dossier aus dem vorigen Verfahren zu Palbociclib [35] eine Anpassung der Berechnung in Übereinstimmung mit der vorigen Dossierbewertung [3] vorgenommen. Dennoch ist die von ihm berechnete Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die Übertragung von auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerten auf die 5-Jahres-Prävalenz und den Ansatz des pU zur Ermittlung der Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, zurückzuführen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Palbociclib, Fulvestrant, Goserelin, Everolimus, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat sind in der Größenordnung plausibel. Seine für Leuprorelin berechneten Arzneimittelkosten sind für ein 1-Monats-Depot [45] in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung eines 3-Monats-Depots [50] ergeben sich marginal geringere Kosten.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind überschätzt. Dies gilt auch für die vom pU ausgewiesene Obergrenze bei Tamoxifen, während die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben oder dort lediglich empfohlen sind [18,40-49].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich nur auf die Kombination von Palbociclib + Fulvestrant zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses nach einer endokrinen Therapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Palbociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist			
B1	postmenopausale Frauen	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	Zusatznutzen nicht belegt
B2	prä- und perimenopausale Frauen	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^c Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. ^d	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 fett 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.

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

Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Palbociclib + Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, davon:	6958–30 230	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU hat im Vergleich zum Dossier aus dem vorigen Verfahren zu Palbociclib [35] eine Anpassung der Berechnung in Übereinstimmung mit der vorigen Dossierbewertung [3] vorgenommen. Dennoch ist die von ihm berechnete Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die Übertragung von auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerten auf die 5-Jahres-Prävalenz und den Ansatz des pU zur Ermittlung der Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, zurückzuführen.
	postmenopausale Frauen (Fragestellung B1)	5740–24 940	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2)	1218–5290	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Palbociclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist	Jahr 1: 35 634,42 ab Jahr 2: 35 632,22	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Palbociclib, Fulvestrant, Goserelin, Everolimus, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat sind in der Größenordnung plausibel. Seine für Leuprorelin berechneten Arzneimittelkosten sind für ein 1-Monats-Depot [45] in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung eines 3-Monats-Depots [50] ergeben sich marginal geringere Kosten.
+ Fulvestrant		Jahr 1: + 9890,01 bzw. 9891,31 ^c ab Jahr 2: + 9129,24 bzw. 9130,54 ^c	
+ Goserelin ^b		Jahr 1: + 2292,29 ab Jahr 2: + 2290,99	
+ Leuprorelin ^b		Jahr 1: + 1893,66 ab Jahr 2: + 1892,36	
eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B1)		Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind überschätzt. Dies gilt auch für die vom pU ausgewiesene Obergrenze bei Tamoxifen, während die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben oder dort lediglich empfohlen sind [18,40-49].
Tamoxifen		Jahr 1: 134,06–180,13 ab Jahr 2: 105,51–149,13	
Anastrozol		299,62	
Fulvestrant		Jahr 1: 9890,01 ab Jahr 2: 9129,24	
Letrozol		281,83	
Exemestan		485,87	
Everolimus + Exemestan		54 747,98 + 485,87	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung mit:	prä- und perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Fragestellung B2)		(siehe oben)
Tamoxifen		Jahr 1: 135,36–178,98 ab Jahr 2: 105,51–149,13	
Letrozol		Jahr 1: 297,13 ab Jahr 2: 281,83	
Exemestan		Jahr 1: 501,17 ab Jahr 2: 485,87	
Megestrolacetat		Jahr 1: 5414,60 ab Jahr 2: 5413,30	
Medroxyprogesteronacetat		Jahr 1: 640,69–2339,69 ab Jahr 2: 639,39–2338,39	
Goserelin ^d		Jahr 1: 2292,29 ab Jahr 2: 2290,99	
Leuprorelin ^d		Jahr 1: 1893,66 ab Jahr 2: 1892,36	
<p>a: Angaben des pU. Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die teilweise unterschiedlichen Angaben für das 1. Jahr und für Folgejahre der Behandlung ergeben sich aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl von Behandlungstagen (nur Fulvestrant) und unterschiedlicher Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>b: ausschließlich bei prä- oder perimenopausalen Frauen, da bei ihnen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden sollte [18]</p> <p>c: Der zuerst genannte Wert bezieht sich auf die Angabe für postmenopausale Frauen und der zweite Wert auf die Angabe für prä- und perimenopausale Frauen.</p> <p>d: Der pU geht davon aus, dass die Kosten von Goserelin bzw. Leuprorelin zusätzlich zu allen Wirkstoffen bei prä- und perimenopausalen Frauen anfallen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosisanpassung

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

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der folgenden drei Tabellen.

Tabelle 1-16: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

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

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

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

Tabelle 1-17: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen bis zum Wiedererreichen von Grad ≤ 2 und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei gleicher Dosierung beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten. Bei verzögerter Erholung (> 1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (< 1.000 bis 500/mm ³) + Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ und/oder Infektion	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0. a: Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert). b: ANC: Grad 1: ANC < LLN-1.500/mm³; Grad 2: ANC 1.000 -< 1.500/mm³; Grad 3: ANC 500 -< 1.000/mm³; Grad 4: ANC < 500/mm³. ANC: Absolute Neutrophil Counts CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal</p>	

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prä- und perimenopausale Frauen

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

Kritische viszerale Erkrankung

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

Hämatologische Störungen

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden. Darüber hinaus sollten die Patienten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

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

Lactose

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. 23.02.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A16-74; Auftrag A17-15 [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 06.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Palbociclib [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
6. Pfizer. Palbociclib (PD-0332991) combined with fulvestrant in hormone receptor+ HER2-negative metastatic breast cancer after endocrine failure (PALOMA-3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942135>.
7. Pfizer. Palbociclib (PD-0332991) combined with fulvestrant in hormone receptor+ HER2-negative metastatic breast cancer after endocrine failure (PALOMA-3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135>.
8. Pfizer. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26.

9. Pfizer. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 17.03.2016 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002580-26/results>.
10. Pfizer. 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]. 2018.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 425-439.
12. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 209-219.
13. Pfizer. 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
14. Pfizer. 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); final protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 20.10.2018.
15. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20): 1926-1936.
16. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. European Medicines Agency. Faslodex: European public assessment report; variation EMEA/H/C/000540/II/0057 [online]. 29.05.2017 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/faslodex-h-c-540-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Pfizer Europe. Fachinformation IBRANCE (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln; Stand: Juli. 2018.

19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderungen 2018-B-072; Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms nach endokriner Vortherapie [unveröffentlicht]. 2018.
21. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer: version 1 [online]. 2018. URL: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1 [online]. 09.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf.
23. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
25. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
26. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Palbociclib [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Palbociclib [online]. 20.09.2018 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3479/2018-09-20_AM-RL-XII_Palbociclib-Verlaengerung-Befristung_D-264.pdf.

29. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2017. 29.12.2017.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen [online]. 2018 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=A9F3BA2916ABC348CED4818C267FC1B3.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1534859885710&step=2.
32. Institut für Krebs epidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein: Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 (Band 11). 2017.
33. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 04.01.2018 [Zugriff: 05.06.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
34. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 24.08.2018]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
35. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/dossier>.
36. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz) [online]. 2017 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <http://www.gekid.de/>.
37. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. Breast 2017; 34: 122-130.
38. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer A, Breckwoldt M, Martius G (Ed). Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2007.
39. Deutsche Menopause Gesellschaft. Was ist die Menopause? [online]. 2018 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <https://www.menopause-gesellschaft.de/themen/menopause/>.
40. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex- GYN (Goserelin); Stand: April. 2015.
41. Heumann Pharma. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann; Stand: Februar. 2018.
42. Hexal. Fachinformation MPA Hexal (Medroxyprogesteron) Tabletten; Stand: Juli. 2015.

43. Pfizer. Fachinformation Exemestan Pfizer; Stand: Dezember. 2017.
44. PharmaSwiss C'eska republika. Fachinformation Megestat (Megestrol) 160 mg Tabletten; Stand: November. 2014.
45. Takeda. Fachinformation Enantone-Gyn (Leuprorelin) Monats-Depot 3,75 mg - Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; Stand: März. 2016.
46. Ratiopharm. Anastrozol-ratiopharm 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Ratiopharm. Fulvestrant-ratiopharm 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Heumann. Letrozol Heumann 2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Takeda. Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie PALOMA-3

Endpunkt: Gesamtüberleben

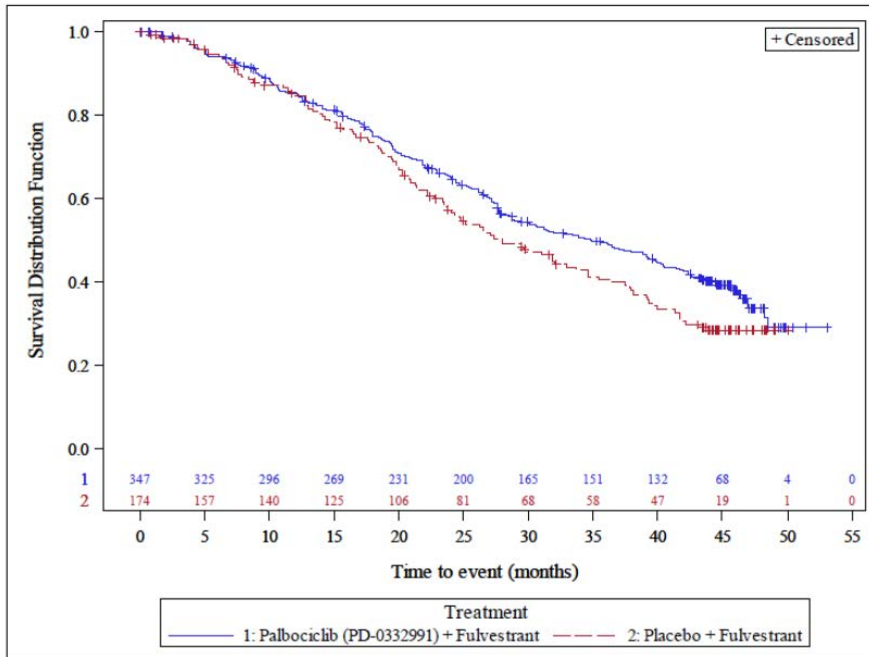


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Fatigue (EORTC QLQ-C30)

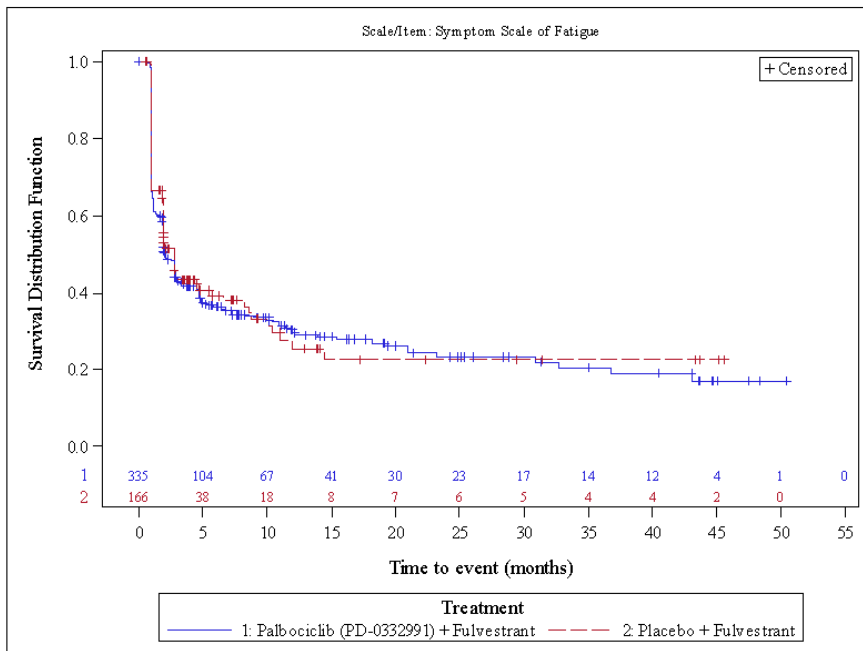


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30)

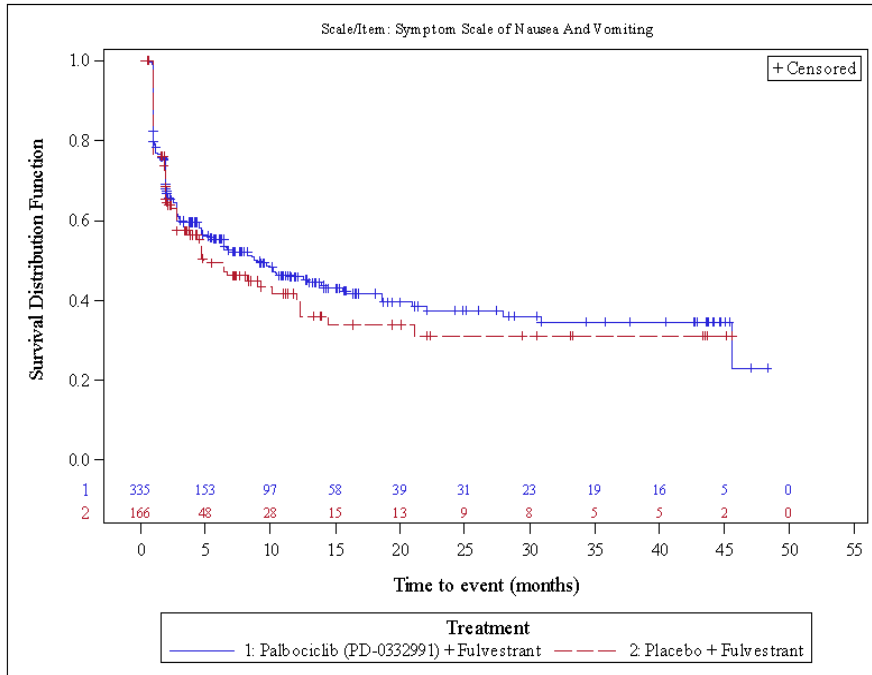


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Schmerz (EORTC QLQ-C30)

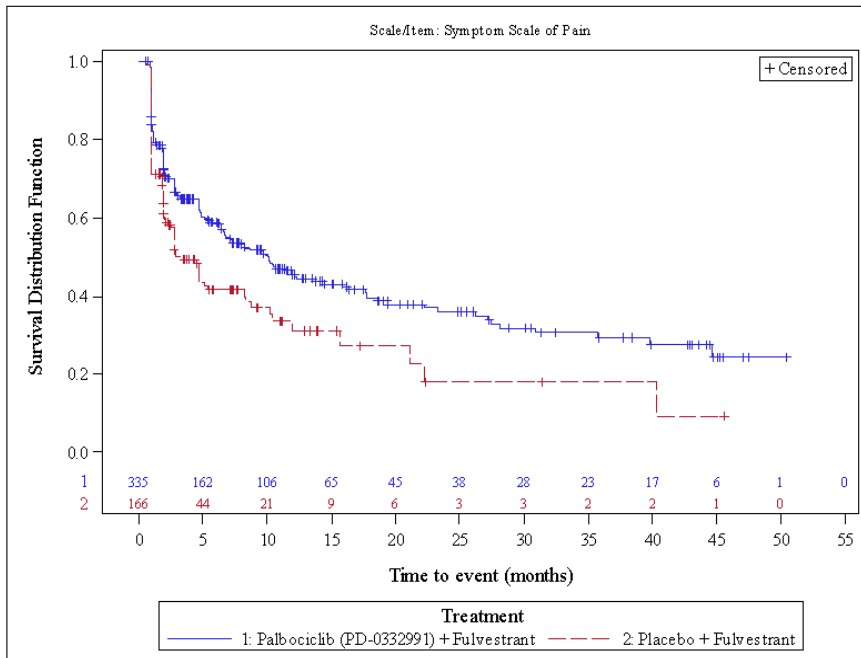


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

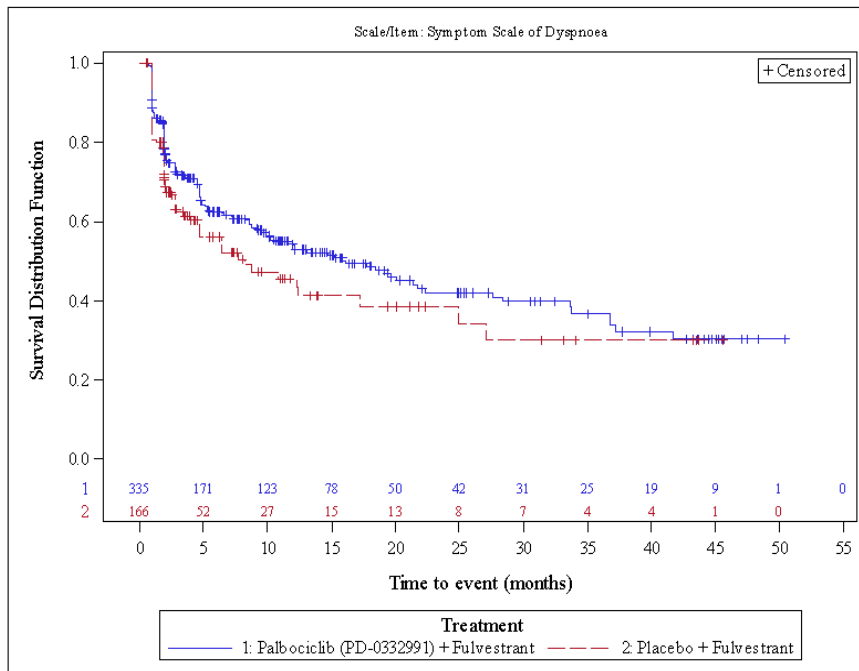


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)

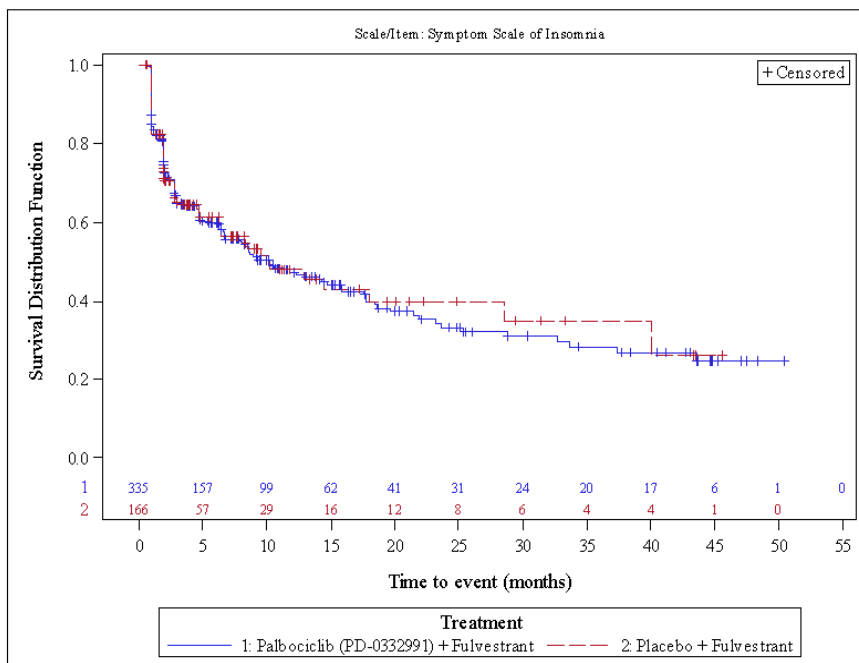


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30)

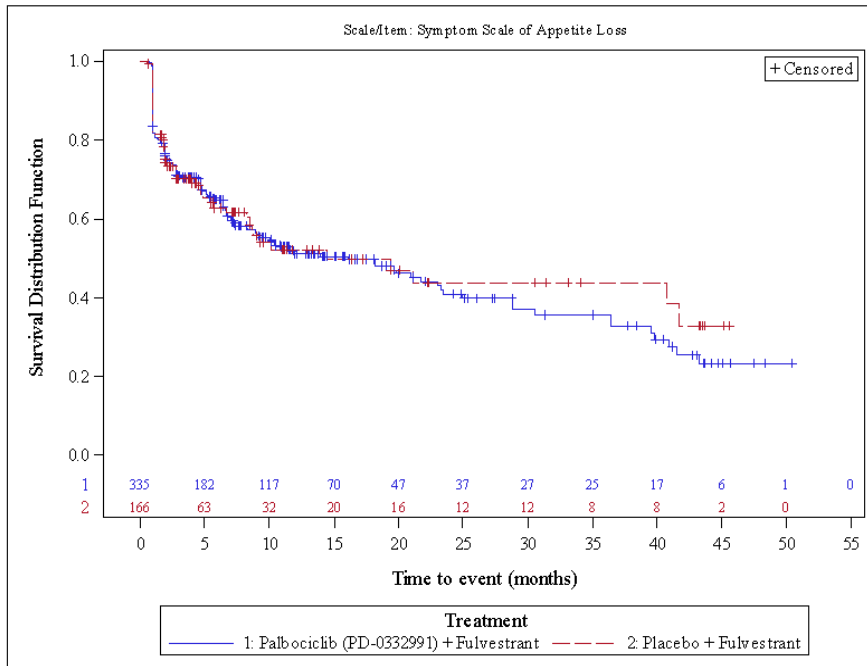


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Verstopfung (EORTC QLQ-C30)

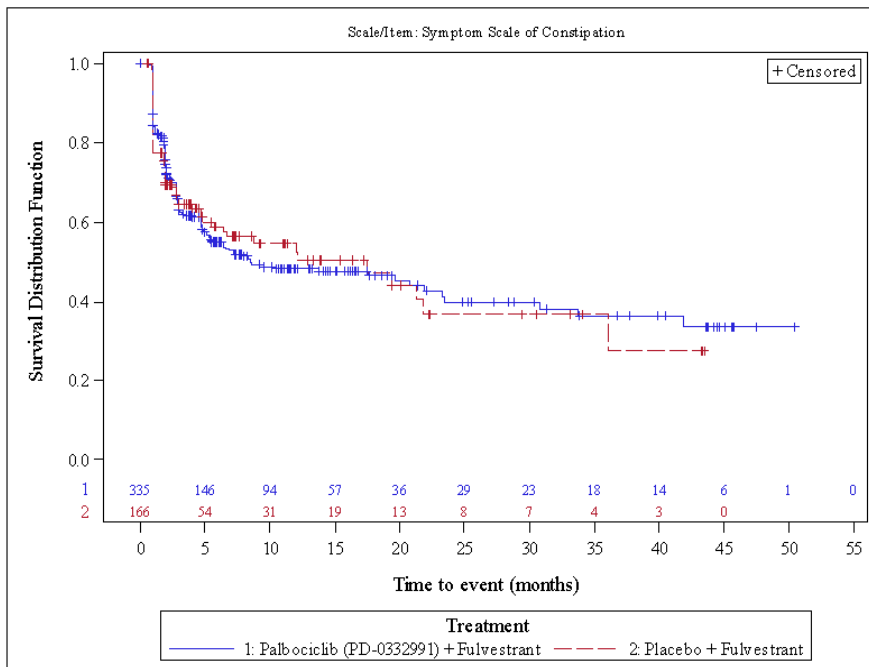


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

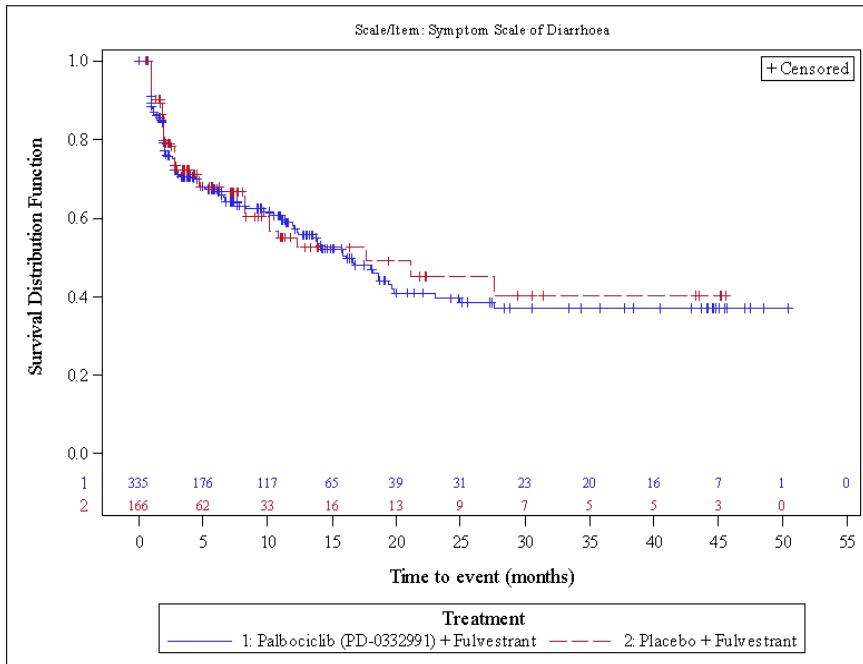


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23)

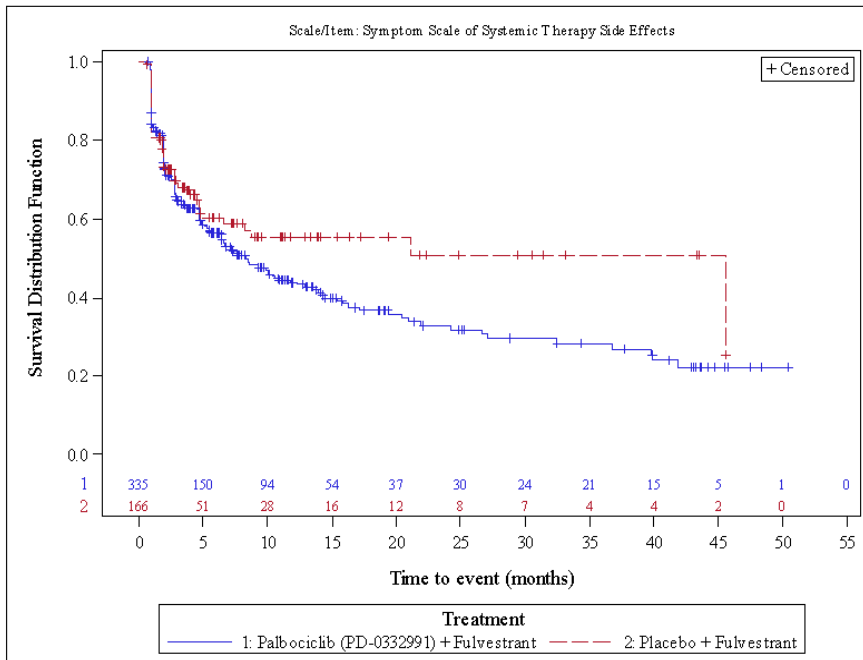


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23)

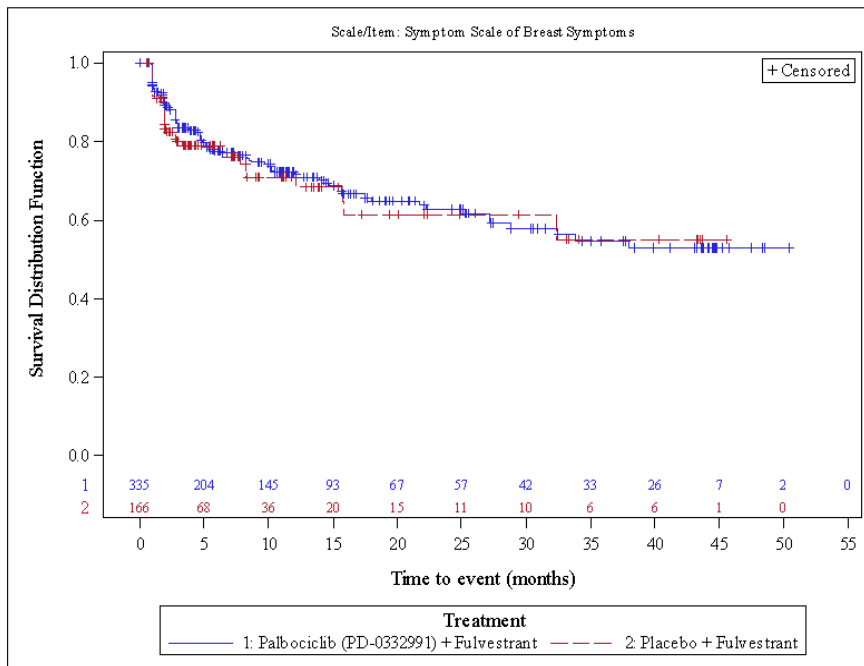


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Armsymptome (EORTC QLQ-BR23)

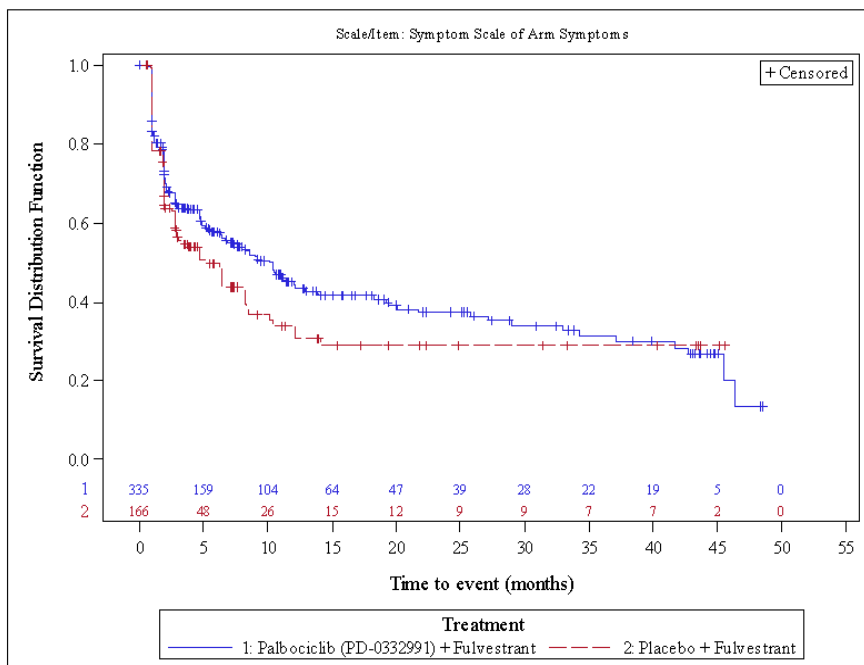


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23)

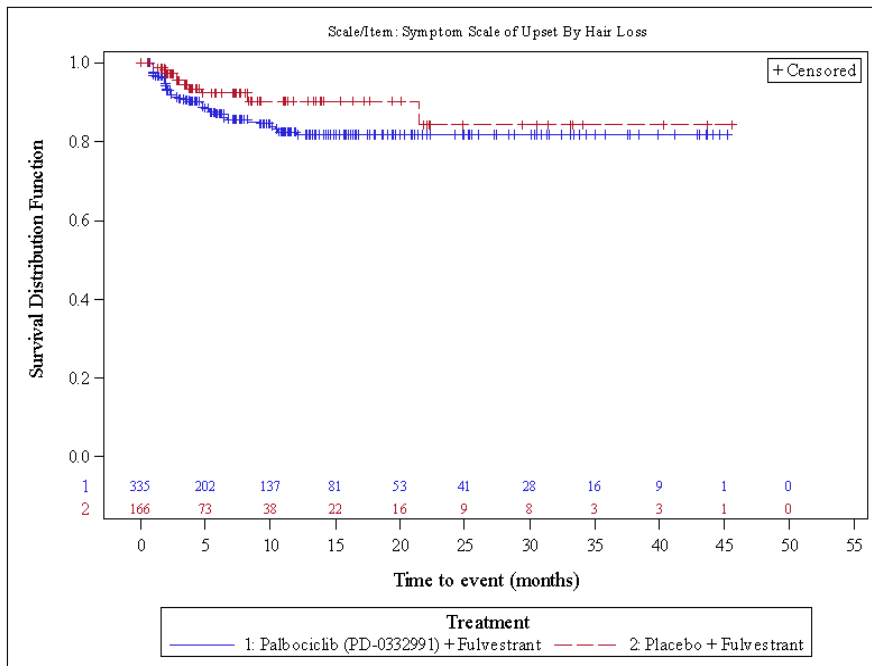


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Belastung durch Haarsaufall (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)

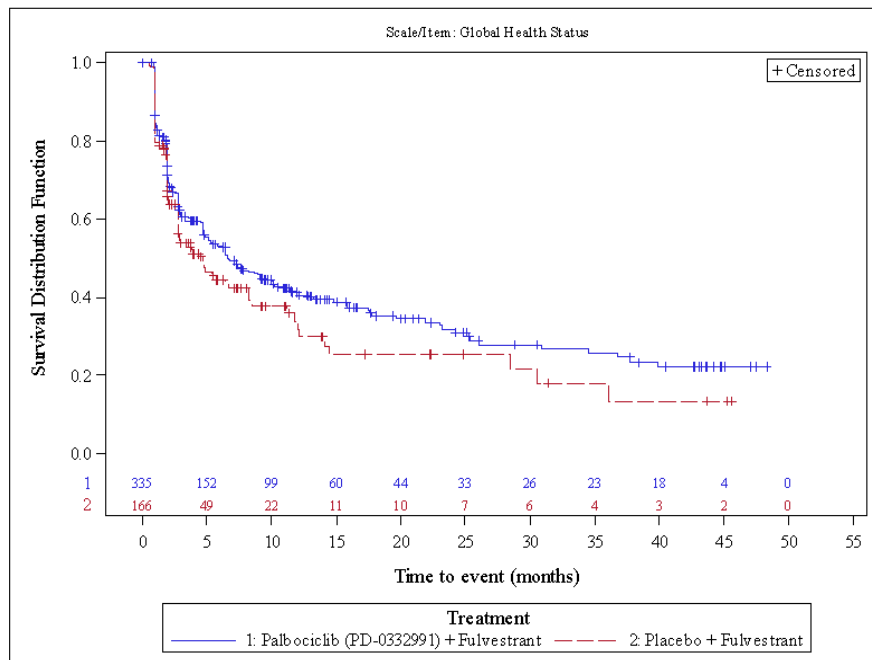


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)

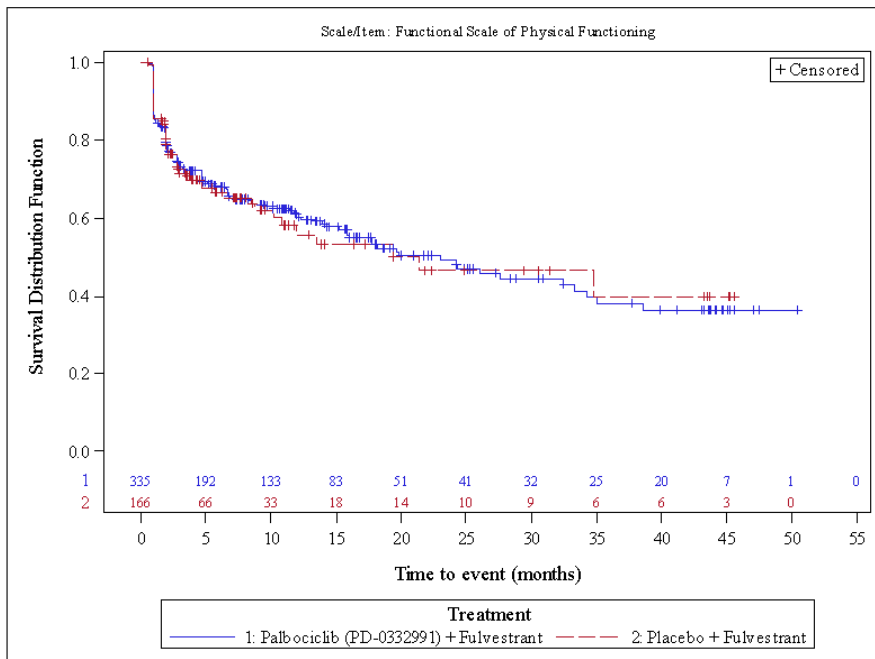


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)

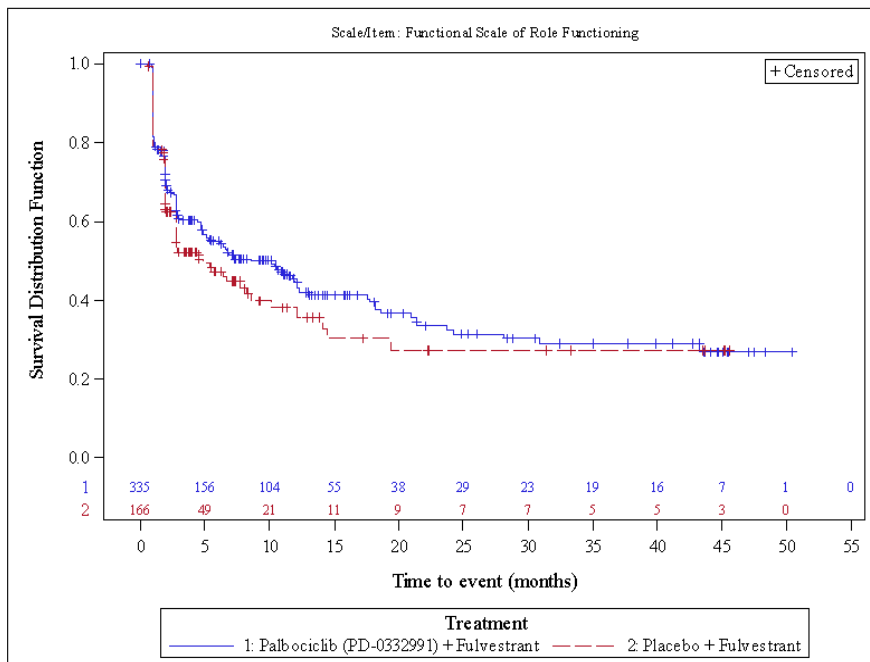


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)

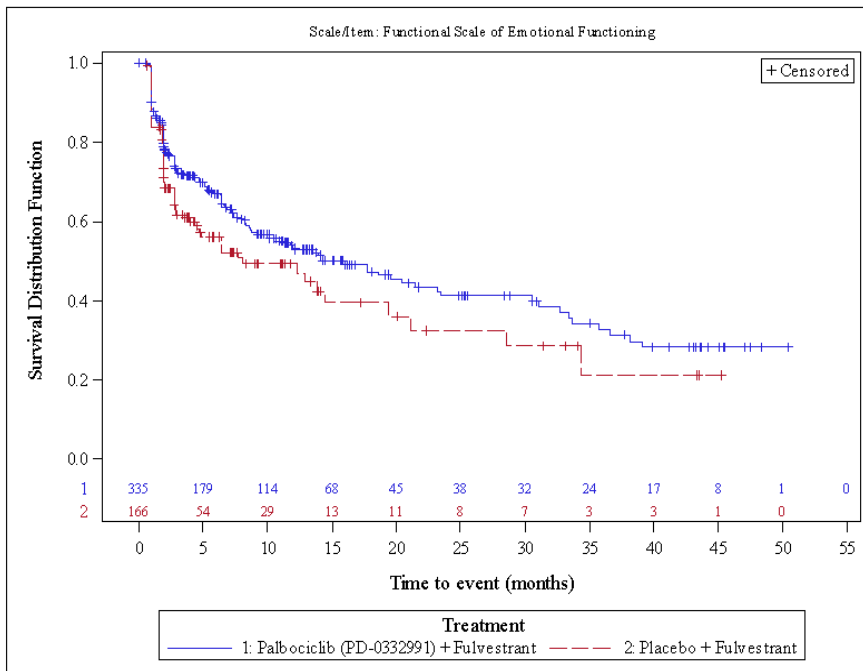


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

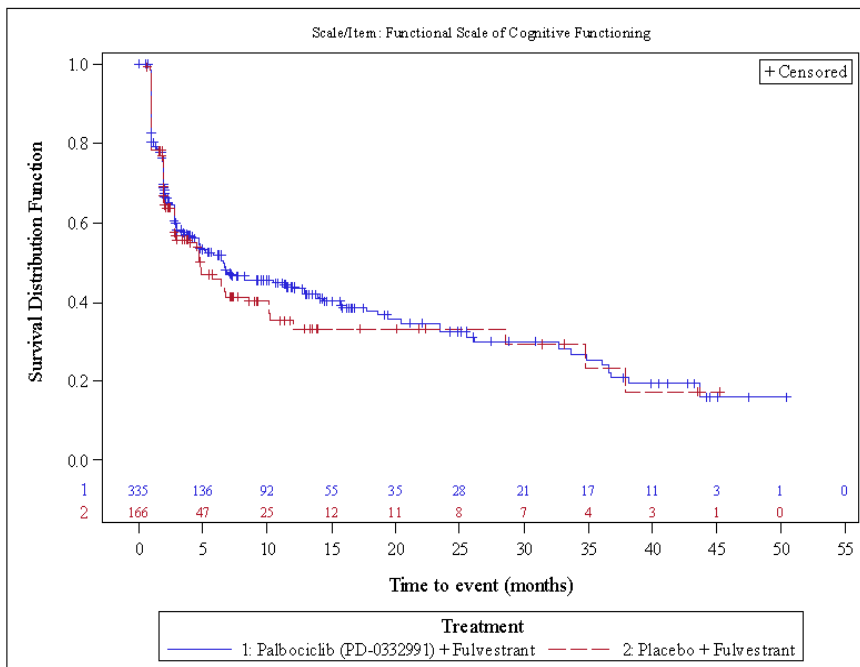


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

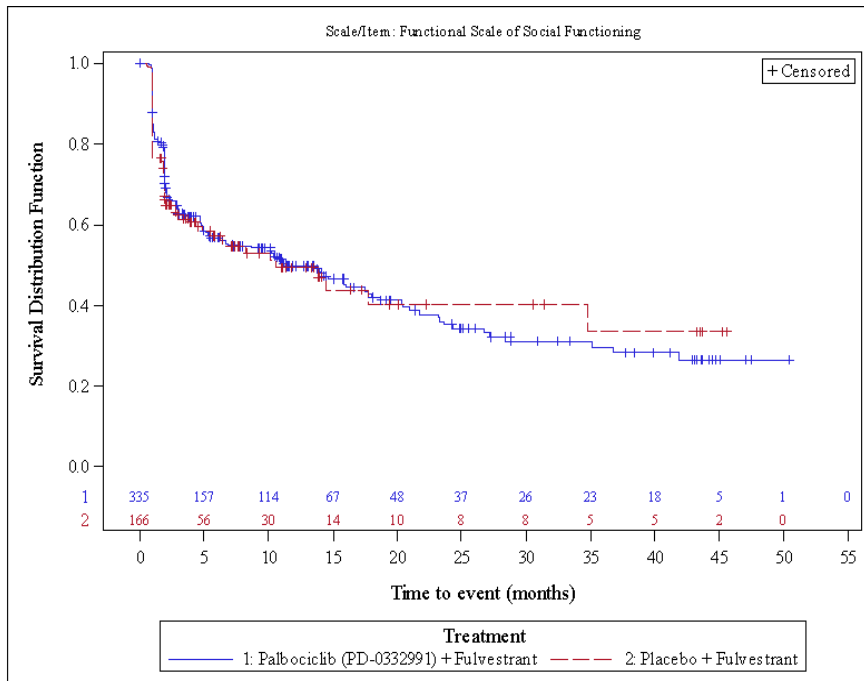


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Körperbild (EORTC QLQ-BR23)

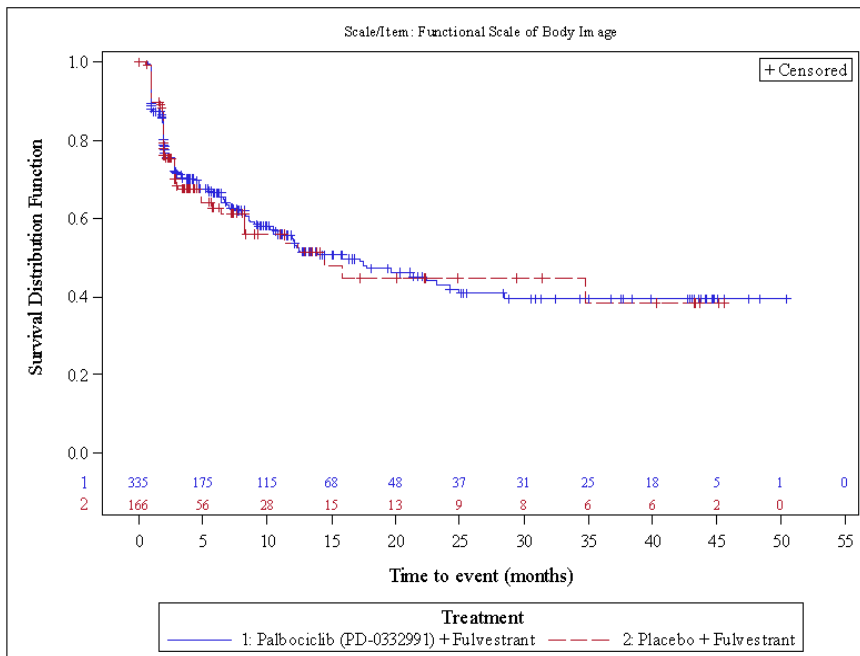


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23)

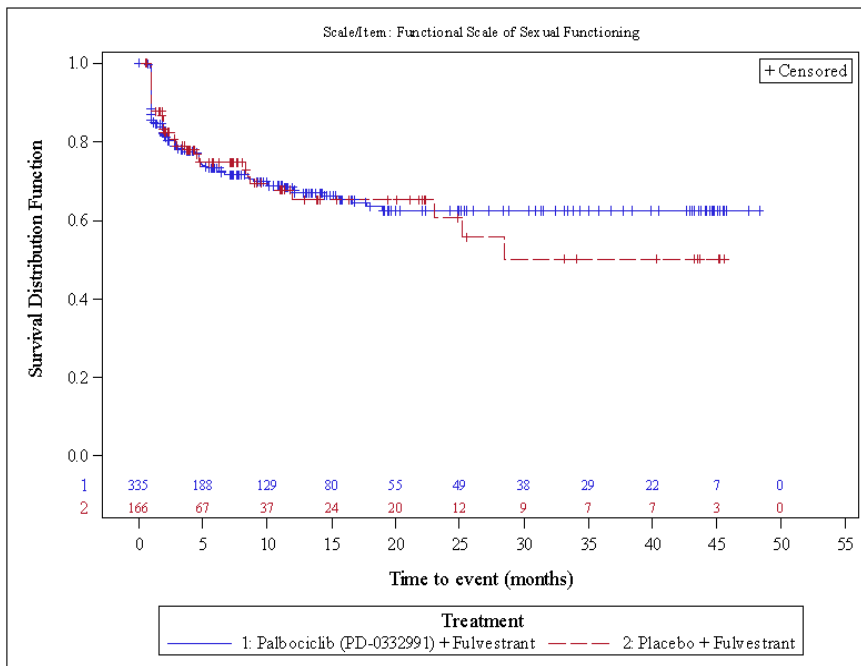


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23)

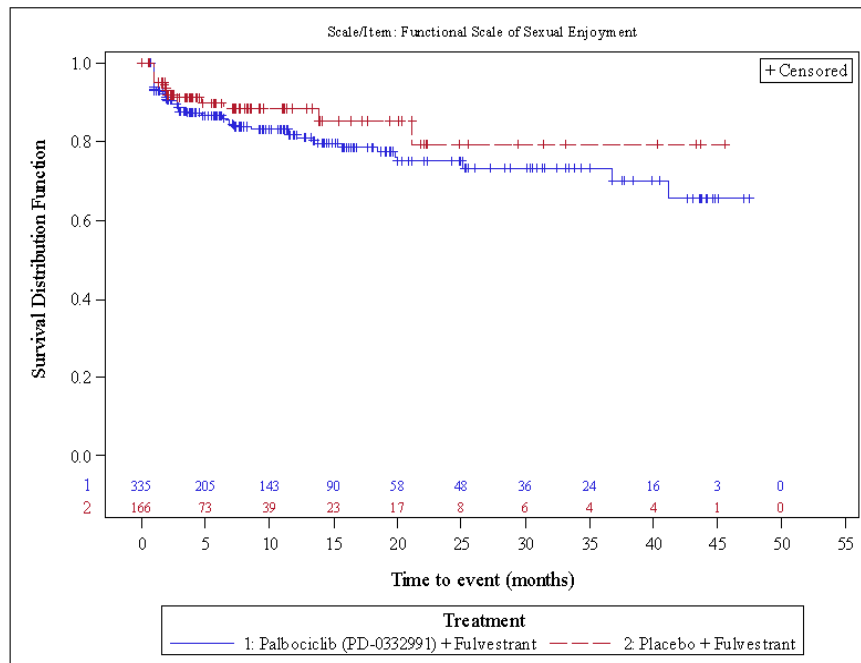


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)

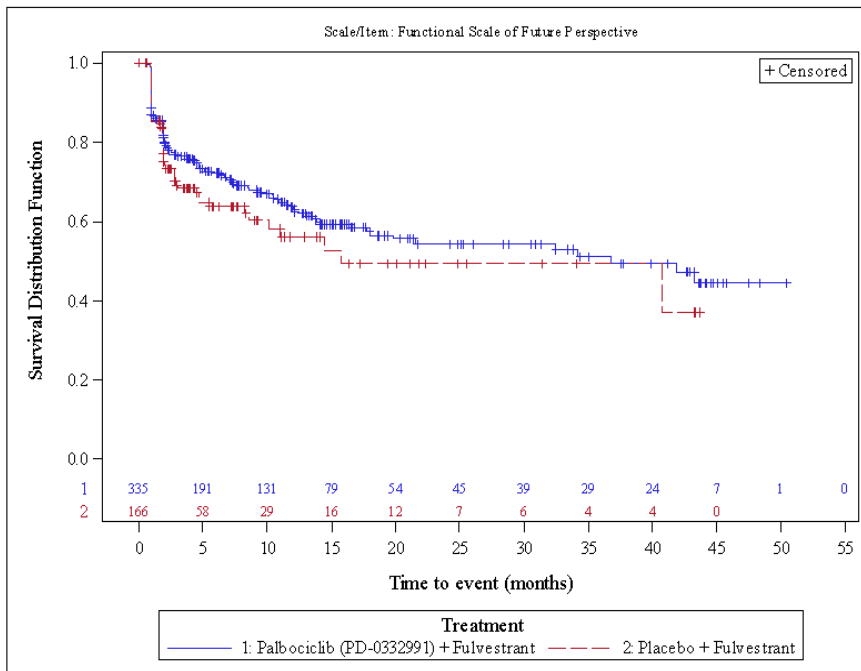


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: SUEs

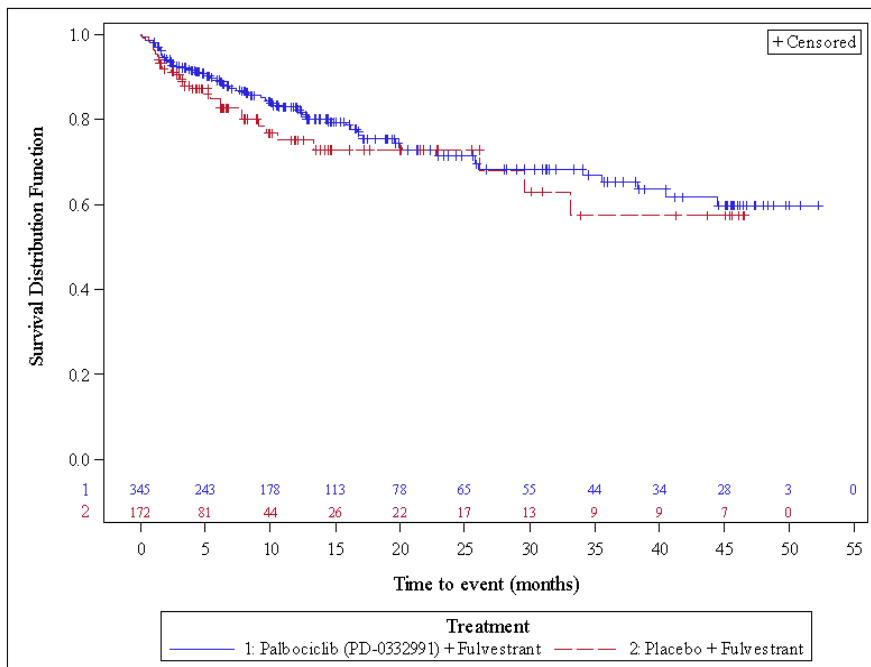


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)

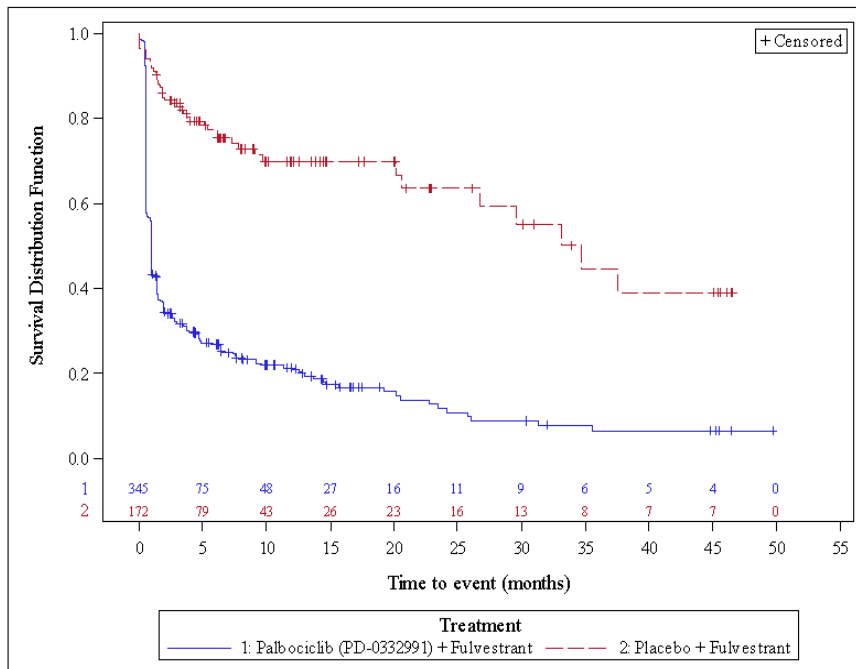


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)

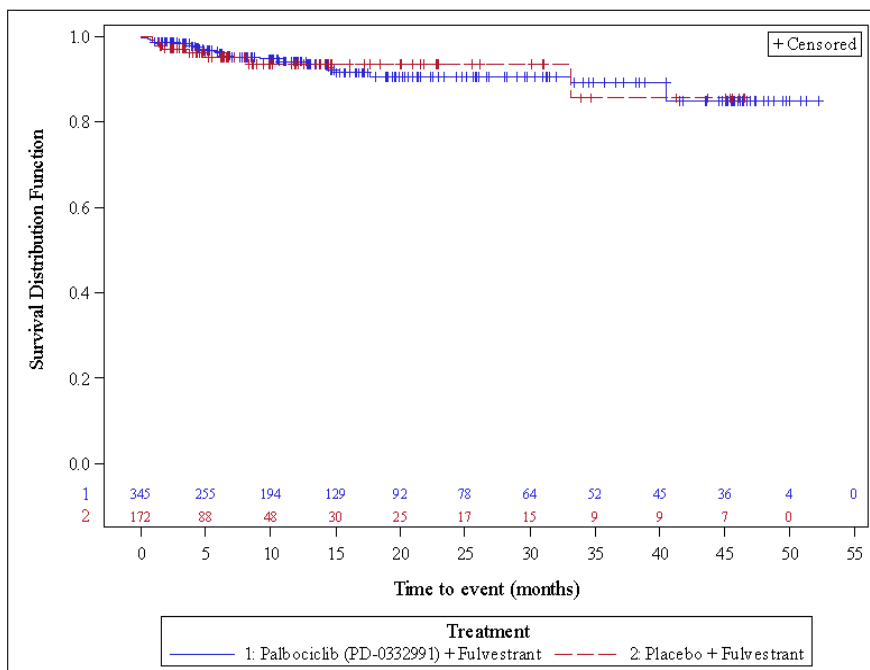


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

Endpunkt: Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant)

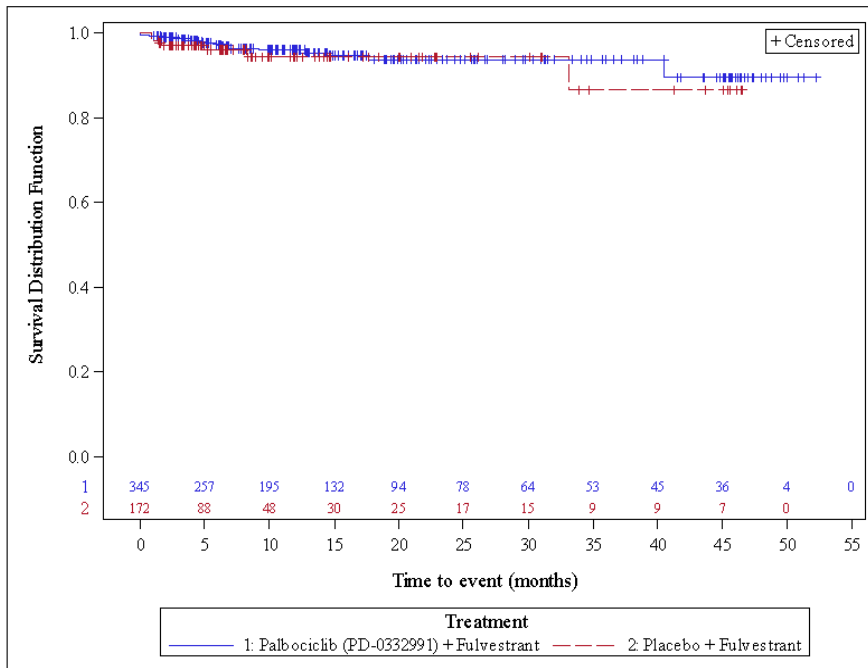


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant) aus der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) – Datenschnitt 13.04.2018

**Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Gesamtpopulation der Studie
 PALOMA-3**

Tabelle 16: Häufige UEs (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PT^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate UEs	341 (98,8)	161 (93,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	274 (79,4)	32 (18,6)
Anaemie	107 (31,0)	24 (14,0)
Leukopenie	112 (32,5)	2 (1,2)
Neutropenie	230 (66,7)	4 (2,3)
Thrombozytopenie	51 (14,8)	0 (0)
Augenerkrankungen	86 (24,9)	20 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	248 (71,9)	105 (61,0)
Obstipation	76 (22,0)	28 (16,3)
Diarrhoe	94 (27,2)	35 (20,3)
Dyspepsie	40 (11,6)	9 (5,2)
Uebelkeit	124 (35,9)	53 (30,8)
Stomatitis	50 (14,5)	5 (2,9)
Erbrechen	75 (21,7)	28 (16,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	243 (70,4)	107 (62,2)
Ermuedung	152 (44,1)	54 (31,4)
Schmerzen an der Injektionsstelle	26 (7,5)	19 (11,0)
Oedem peripher	36 (10,4)	13 (7,6)
Fieber	47 (13,6)	10 (5,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	188 (54,5)	60 (34,9)
Nasopharyngitis	50 (14,5)	14 (8,1)
Infektion der oberen Atemwege	44 (12,8)	13 (7,6)
Harnwegsinfektion	35 (10,1)	14 (8,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (15,7)	27 (15,7)
Untersuchungen	187 (54,2)	37 (21,5)
Aspartataminotransferase erhoehrt	40 (11,6)	13 (7,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	84 (24,3)	2 (1,2)
Thrombozytenzahl vermindert	42 (12,2)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	107 (31,0)	7 (4,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	103 (29,9)	34 (19,8)
Appetit vermindert	60 (17,4)	18 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	208 (60,3)	104 (60,5)
Arthralgie	69 (20,0)	37 (21,5)
Rueckenschmerzen	66 (19,1)	34 (19,8)
Muskelspasmen	35 (10,1)	12 (7,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	43 (12,5)	16 (9,3)
Myalgie	35 (10,1)	15 (8,7)
Schmerz in einer Extremität	59 (17,1)	27 (15,7)
Erkrankungen des Nervensystems	168 (48,7)	75 (43,6)
Schwindelgefuehl	58 (16,8)	18 (10,5)
Kopfschmerz	99 (28,7)	37 (21,5)
Psychiatrische Erkrankungen	84 (24,3)	35 (20,3)
Schlaflosigkeit	43 (12,5)	17 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	168 (48,7)	56 (32,6)
Husten	77 (22,3)	24 (14,0)
Dyspnoe	48 (13,9)	16 (9,3)
Schmerzen im Oropharynx	52 (15,1)	14 (8,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	169 (49,0)	41 (23,8)
Alopezie	67 (19,4)	11 (6,4)
Ausschlag	43 (12,5)	8 (4,7)
Gefaesserkrankungen	98 (28,4)	41 (23,8)
Hitzewallung	56 (16,2)	30 (17,4)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
PALOMA-3		
Gesamtrate SUEs	72 (20,9)	33 (19,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (2,3)	0 (0)
Neutropenie	4 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (2,6)	4 (2,3)
Aszites	0 (0)	2 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,3)	4 (2,3)
Progression einer Erkrankung	4 (1,2)	0 (0)
Fieber	5 (1,4)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (4,9)	8 (4,7)
Pneumonie	2 (0,6)	2 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,9)	5 (2,9)
Untersuchungen	5 (1,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,9)	4 (2,3)
pathologische Fraktur	0 (0)	2 (1,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,6)	2 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,0)	4 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,3)	7 (4,1)
Pleuraerguss	2 (0,6)	3 (1,7)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 18: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PT^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate UEs mit CTCAE ≥ 3	278 (80,6)	48 (27,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	205 (59,4)	6 (3,5)
Anaemie	14 (4,1)	4 (2,3)
Leukopenie	81 (23,5)	1 (0,6)
Neutropenie	186 (53,9)	0 (0)
Thrombozytopenie	7 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (5,2)	6 (3,5)
Aszites	0 (0)	4 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (6,1)	6 (3,5)
Ermuedung	9 (2,6)	2 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (5,5)	6 (3,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,9)	6 (3,5)
Untersuchungen	110 (31,9)	7 (4,1)
Alaninaminotransferase erhoecht	7 (2,0)	1 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoecht	11 (3,2)	4 (2,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	67 (19,4)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	54 (15,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	13 (3,8)	7 (4,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (3,5)	10 (5,8)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,8)	4 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (2,9)	7 (4,1)
Gefaesserkrankungen	10 (2,9)	2 (1,2)
Hypertonie	9 (2,6)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib oder Placebo – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PT^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate Abbrüche von Palbociclib / Placebo wegen UEs	24 (7,0)	9 (5,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,9)	2 (1,2)
Aszites	1 (0,3)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	2 (1,2)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Palbociclib und Fulvestrant oder Placebo und Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate Abbrüche von Palbociclib / Placebo und Fulvestrant wegen UEs	16 (4,6)	8 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	2 (1,2)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) von Fulvestrant – RCT, direkter Vergleich: Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, PALOMA-3 (Gesamtpopulation, Datenschnitt 13.04.2018)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Palbociclib + Fulvestrant N = 345	Placebo + Fulvestrant N = 172
SOC^a		
PALOMA-3		
Gesamtrate Abbrüche von Fulvestrant wegen UEs	18 (5,2)	8 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	2 (1,2)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		