

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G BA mit Beschluss vom 15.10.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2022 aus. Die Befristung erfolgte, da die Daten zum Gesamtüberleben aus der eingeschlossenen Studie PALOMA-2 zum Zeitpunkt der Erstbewertung vorläufig waren. Die finalen Ergebnisse aus der noch laufenden Studie standen zu diesem Zeitpunkt noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) nach Fristablauf sollten im Dossier sämtliche Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens vorgelegt werden, einschließlich der finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Unter Erstlinientherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung die initiale endokrinbasierte Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms gefasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer werden die RCTs PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In diesen Studien wird Palbociclib in Kombination mit Letrozol (Palbociclib + Letrozol) mit Letrozol in Monotherapie direkt verglichen, wobei die Patientinnen in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zusätzlich ein Placebo erhalten (Placebo + Letrozol).

Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Zur Studie PALOMA-4 lagen zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse vor. Aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 lagen dagegen jeweils Ergebnisse zum jeweiligen 1. geplanten Datenschnitt vor und beide Studien waren noch laufend. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier zu den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 jeweils Daten zu aktuelleren Datenschnitten vor. Allerdings legt der pU für keine der beiden Studien im Dossier jeweils eine vollständige Aufarbeitung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vor. Daraus ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers, die jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Für die Studie PALOMA-1 liegt im Gegensatz zur vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die auf dem 1. Datenschnitt vom 29.11.2013 basierte, ein aktuellerer Datenschnitt vom 30.12.2016 vor, der offenbar den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben gegen Ende der Studie darstellt. Die konkrete Planung dieses Datenschnitts lässt sich den Studienunterlagen jedoch nicht entnehmen. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers zwar an, die Studie PALOMA-1 in den Studienpool seiner Bewertung einzuschließen, liefert allerdings in Modul 4 A keine entsprechende Aufarbeitung der Ergebnisse gemäß den Anforderungen der Dossievorlage und zieht die Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für seine Nutzenbewertung zieht der pU ausschließlich Ergebnisse aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sowie für einige Endpunkte Ergebnisse einer Metaanalyse der beiden Studien heran. Dies begründet er damit, dass gemäß Beschluss des G-BA für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, aus der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen.

Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. Dass gemäß Beschluss des G-BA die Ergebnisse der Studie PALOMA-2 vorgelegt werden sollen, schließt nicht aus, dass auch die Ergebnisse weiterer Studien relevant sind und vorgelegt werden müssen.

Die Studie PALOMA-1 ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Für die Ergebnisse der Studie liegt, wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 2 Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis auf Basis der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 infrage gestellt wird. Daher bleibt die inhaltliche Unvollständigkeit in Bezug auf die Studie PALOMA-1 für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, und die Nutzenbewertung erfolgt

auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Durch die Auswertungen zum finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben der Studie PALOMA-1 werden zudem die Ergebnisse aus der vorangegangenen Nutzenbewertung weitgehend bestätigt. So zeigen sich beispielsweise weiterhin keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Studie PALOMA-2 legt der pU zwar ebenfalls keine vollständige Aufarbeitung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vor, sondern ausschließlich für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. Dies wird nachfolgend erläutert.

Studiencharakteristika

Die Studie PALOMA-2 ist eine doppelblinde RCT zum direkten Vergleich von Palbociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem und HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Patientinnen mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 666 Patientinnen im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol zugeteilt.

Die Studie PALOMA-4 unterscheidet sich von der Studie PALOMA-2 nur in wenigen Punkten. Es konnten ausschließlich asiatische Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren eingeschlossen werden. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS ≤ 1 aufweisen. Insgesamt wurden 340 Patientinnen im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol zugeteilt.

In beiden Studien entspricht die Behandlung der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm den jeweiligen Fachinformationen von Palbociclib und Letrozol. Primärer Endpunkt beider Studien ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte und Auswertungen

Bei den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 handelt es sich jeweils um noch laufende Studien.

Für die Studie PALOMA-2 liegen zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung 3 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt vom 26.02.2016 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen und wurde im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Im aktuellen Dossier legt der pU für diese Studie je nach Endpunkt Auswertungen zu 2 unterschiedlichen aktuelleren Datenschnitten vom 31.05.2017 und vom 15.11.2021 vor. Der Datenschnitt vom 15.11.2021 war dabei für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Der Datenschnitt vom 31.05.2017 war dagegen gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.

Für die Studie PALOMA-4 waren zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet noch keine Daten verfügbar. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung liegt 1 Datenschnitt für die Studie PALOMA-4 vor. Dieser Datenschnitt vom 31.08.2020 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen.

Entgegen der Befristungsaufgabe legt der pU für den geplanten, aktuellen Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 im Dossier keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten vor, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt er stattdessen ausschließlich Auswertungen zum ungeplanten 2. Datenschnitt vom 31.05.2017 vor. Er begründet dies damit, dass zu diesem Zeitpunkt für 70,5 % der Patientinnen im Interventionsarm und für 86 % der Patientinnen im Vergleichsarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und geht davon aus, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität maßgeblich unter Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändern und dass somit keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Die Argumentation des pU ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht, insbesondere auch da die Befristungsaufgabe nicht umgesetzt wurde. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Endpunkte teilweise auch über das Ende der Studienbehandlung hinaus erhoben wurden und eine Annahme, dass sich Symptomatik und Lebensqualität im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht ist. Gemäß Befristungsaufgabe sollen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Die vorgelegten Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum ungeplanten, 2. Datenschnitt der Studie PALOMA-2 sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher ausschließlich die Auswertungen zum aktuellen, geplanten Datenschnitt vom 15.11.2021 herangezogen, die für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vorliegen. Damit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben inhaltlich unvollständig.

In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage

gestellt wird. Dies ist darin begründet, dass für die patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht von einem wesentlichen Informationsgewinn durch den 3. Datenschnitt auszugehen ist.

Verzerrungspotenzial

Für die Studie PALOMA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene besteht für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Studie PALOMA-4 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Dies ist vor allem darin begründet, dass sich die Bewertung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer deutlich von einer retrospektiv durchgeführten, verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung (Blinded independent central Review, BICR) unterschied. Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt. Auf Endpunktebene besteht für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ist zum einen im hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene begründet. Zum anderen liegt für alle Endpunkte mit Ausnahme von Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ein hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist unabhängig vom jeweiligen Verzerrungspotenzial in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Aufgrund der oben beschriebenen inhaltlichen Unvollständigkeit für die Studie PALOMA-2 liegen im Dossier des pU insgesamt keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die Bewertung beruht auf der quantitativen metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Aufgrund der Größe des Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf, bevor Zensierungen in kritischem Maße einsetzen, liegt für einige Endpunkte aus der Studie PALOMA-2 trotz hohem Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor (siehe nachfolgender Abschnitt). Für die Studie PALOMA-4 kann hingegen auch in solchen Fällen aufgrund des Verzerrungsaspekts auf Studienebene keine hohe Ergebnissicherheit erreicht werden. Diejenigen Ergebnisse der Studie PALOMA-2, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen, können durch Hinzunahme der Ergebnisse aus der Studie PALOMA-4 nicht abgeschwächt, sondern allenfalls aufgewertet werden. Auf Basis der Metaanalyse können daher für diejenigen Endpunkte, für die in der Studie PALOMA-2 eine hohe Ergebnissicherheit besteht, maximal Belege und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen im Dossier nur für die Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vor. Diese sind jedoch aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit hinsichtlich der Ergebnisse der Studie PALOMA-2 für diesen Endpunkt allein betrachtet nicht aussagekräftig. Daher liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [FACT-B]) liegen im Dossier nur für die Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vor. Diese sind jedoch aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit hinsichtlich der Ergebnisse der Studie PALOMA-2 für diesen Endpunkt allein betrachtet nicht aussagekräftig. Daher liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Für diesen Endpunkt liegen unplausible Kaplan-Meier-Kurven vor. Da jedoch für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 von einem ähnlichen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ausgegangen wird wie bei denjenigen spezifischen UEs, die gemäß der Ereignishäufigkeiten den Endpunkt schwere UEs maßgeblich bestimmen und deren Kaplan-Meier-Kurven plausibel sind, wird für den großen Effekt der schweren UEs in der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit

ausgegangen. Deshalb ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt ein Beleg für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Spezifische UEs

UEs: Alopezie und Stomatitis

Für die spezifischen UEs Alopezie und Stomatitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Schwere UEs: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für das spezifische schwere UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Schwere UEs: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt)

Für die spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Palbociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des jeweiligen Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse dieser Endpunkte im Studienverlauf, bevor Zensierungen in kritischem Maße einsetzen, liegt in der Studie PALOMA-2 trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Deshalb ergibt sich für diese Endpunkte insgesamt jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol

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:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Alle dieser negativen Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie

Nebenwirkungen und beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung.

In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich für den Endpunkt schwere UEs sowie für verschiedene darin enthaltene spezifische UEs jeweils Belege für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß. Dazu gehören die in der vorliegenden Situation inhaltlich zusammenhängenden spezifischen schweren UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenie) und Untersuchungen (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt). Für weitere schwerwiegende / schwere Endpunkte, darunter Abbruch wegen UEs (Abbruch von Palbociclib oder Placebo), zeigen sich Hinweise auf einen höheren Schaden. Zudem zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs Alopezie und Stomatitis jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

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

Tabelle 3: Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Unter Erstlinientherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung die initiale endokrinbasierte Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms gefasst.</p> <p>d. In die Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 wurden fast ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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