

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Palbociclib
Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, Patientenpopulation a1**

Berlin, den 25. Oktober 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation a1) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1431,

Auftrag: A22-66, Version 1.0, Stand: 29.09.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5853/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib_D-834.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-07-01-D-834:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/845/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingeschlossene Daten	5
Ergebnisse.....	6
Mortalität.....	6
UE	7
Spezifische UE	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Fazit.....	8
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Palbociclib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. CDK 4/6 bewirken eine starke Phosphorylierung des physiologisch antiproliferativ wirkenden Retinoblastomproteins. Dies hat zur Folge, dass Transkriptionsfaktoren aktiv werden, welche die Zelle von der G1- in die S-Phase bringen und somit die DNA-Replikation initiieren. Die Hemmung von CDK 4/6 führt somit zu einer Proliferationshemmung in der G1-Phase des Zellzyklus (1;2).

Palbociclib ist 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.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden (3).

Bei vorliegendem Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung der Patientengruppe A1 (postmenopausale Frauen) in der Fragestellung „Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom“, nach Ablauf der Befristung. Die Erstbewertung von Palbociclib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation erfolgte 2017.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: 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

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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.

c. Unter Erstlinientherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung die initiale endokrin-basierte Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms gefasst.

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Daten

Bewertet wurden Daten aus den noch laufenden, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III PALOMA-2 (4-8) und PALOMA-4 (9).

Das IQWiG bemängelt mehrere methodische Probleme der Studien. Leider war auch in einer anderen Bewertung von Palbociclib die Studienmethodologie negativ aufgefallen, damals war es die PALOMA-3-Studie (10). Diese methodischen Mängel erschweren die Interpretation der Daten.

Als problematisch ist zum Beispiel anzusehen, dass die PALOMA-4-Studie nur in Asien durchgeführt wurde. Es ist nicht klar, ob sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist umso problematischer, als dass die Daten der Studien PALOMA-2 und -4 als aggregierte Metaanalyse präsentiert werden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führt an, dass die Daten zum Gesamtüberleben (OS) in Subgruppen der PALOMA-2-Studie nicht plausibel seien (Modul 4A, Seite 137 ff.). Dies kann keineswegs dafür verwendet werden, den fehlenden Nachweis eines OS-Vorteils zu relativieren. Die Unterschiede sind entweder als zufällig einzustufen oder als Hinweis auf Mängel der Datenerhebung und Studiendurchführung zu sehen.

Aufgrund von Mängeln in der Datenerhebung sind keine verwertbaren Daten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.

Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.

Weitere Kritik besteht u. a. an der Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes „Therapieabbruch wegen UE“ und an den Unterschieden in der Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in PALOMA-4 durch die Prüferinnen und Prüfer im Vergleich zu einer Bewertung durch ein unabhängiges Gremium.

Insgesamt zeigt sich auch in den Daten der vorgelegten Daten zu Palbociclib aus den Studien PALOMA-2 und -4 eine Unsicherheit, die die Bewertung erschwert.

Primärer Endpunkt beider Studien ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

In PALOMA-2 wurden 444 Patientinnen in den Arm Palbociclib + Letrozol und 222 Patientinnen in den Arm Placebo + Letrozol eingeschlossen. In PALOMA-4 wurden 169 Patientinnen in den Arm Palbociclib + Letrozol und 171 Patientinnen in den Arm Placebo + Letrozol eingeschlossen.

Ergebnisse

Mortalität

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 53,9 vs. Placebo + Letrozol 51,2 (Hazard Ratio (HR) 0,96; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,78–1,18); $p = 0,676$

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 51,7 vs. Placebo + Letrozol 51,5 (HR 0,95; 95 % CI 0,70–1,29); $p = 0,730$

Es besteht in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, sodass Palbociclib zu keinem Überlebensvorteil führt.

UE

Patientinnen mit Ereignis (%)

Schwerwiegende UE (SUE)

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 27,3 vs. Placebo + Letrozol 17,1

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 15,5 vs. Placebo + Letrozol 9,4

Schwere UE (CTCAE Grad 3–5)

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 83,1 vs. Placebo + Letrozol 31,1

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 91,1 vs. Placebo + Letrozol 22,2

Abbruch wegen UE

Abbruch von Palbociclib oder Placebo

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 14,2 vs. Placebo + Letrozol 5,9

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 6,5 vs. Placebo + Letrozol 2,3

Abbruch aller Wirkstoffkomponenten

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 8,8 vs. Placebo + Letrozol 5,4

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 6,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8

Spezifische UE

Patientinnen mit Ereignis (%)

Alopezie

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 33,8 vs. Placebo + Letrozol 16,2

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 11,9 vs. Placebo + Letrozol 6,4

Stomatitis

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 17,1 vs. Placebo + Letrozol 6,8

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 3,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8

Schwere allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 17,1 vs. Placebo + Letrozol 6,8

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 3,0 vs. Placebo + Letrozol 1,8

Schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

PALOMA-2

- Palbociclib + Letrozol 63,1 vs. Placebo + Letrozol 3,2

PALOMA-4

- Palbociclib + Letrozol 42,3 vs. Placebo + Letrozol 1,8

In allen der genannten UE finden sich höhere Nebenwirkungsraten in den Therapiearmen mit Palbociclib, sodass ein höherer Schaden durch Palbociclib nicht ausgeschlossen werden kann.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen und verwerteten Daten zeigen, dass Palbociclib in dieser Indikation zu keinem Überlebensvorteil führt und, durch die numerisch höheren Nebenwirkungsraten, ein höherer Schaden nicht auszuschließen ist. Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an.

Aus Sicht der AkdÄ gilt für Palbociclib in der vorliegenden Indikation ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie ein **Zusatznutzen** für Palbociclib **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Sherr CJ: A new cell-cycle target in cancer - inhibiting cyclin d-dependent kinases 4 and 6. *N Engl J Med* 2016; 375: 1920-1923.
2. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 64 - Palbociclib (Ibrance®) in combination with fulvestrant for the treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer: https://e-prints.aihta.at/1114/1/DSD_HSO_Nr.64.pdf (letzter Zugriff: 19.10.2022). Wien; Stand: Januar 2017.
3. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Ibrance® 75/100/125 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2021.
4. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E et al.: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: an FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3475-3483.
5. Gelmon KA, Cristofanilli M, Rugo HS et al.: Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Breast J* 2020; 26: 368-375.
6. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA et al.: Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to 5 years of follow-up. *Oncologist* 2021; 26: e749-e755.
7. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K et al.: Progression-free survival outcome is independent of objective response in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib plus letrozole compared with letrozole: analysis from PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20: e173-e180.
8. Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al.: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 719-729.
9. Xu B, Hu X, Li W et al.: Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer* 2022; 175: 236-245.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Palbociclib (Mammakarzinom), Nr. 701, A18-63, Version 1.0, Stand: 20.12.2018: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Palbociclib/Palbociclib-NB.pdf (letzter Zugriff: 19.10.2022). Berlin, Stand: 23. Januar 2019.