



Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Palbociclib (Mammakarzinom), Nr. 701, A18-63, Version 1.0, Stand: 20.12.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach- ausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektro-
nisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und
behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2013 lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 71.600 Frauen und 700 Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 bei 64,3 Jahren für Frauen und 69,9 Jahren für Männer (1).</p> <p>Im Jahr 2020 werden 77.600 Neuerkrankungen in Deutschland erwartet (1).</p> <p>Für die Bewertung von Palbociclib ist die Einteilung des Mammakarzinoms nach Hormonrezeptorstatus (positiv (HR+) und negativ) und nach Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) relevant.</p> <p>Als Primärtherapie bei metastasierter oder lokal inoperabler Erkrankung erhalten HR+-Patientinnen in der Regel eine endokrine Therapie. Eine initiale Chemotherapie erfolgt nur bei viszeraler Metastasierung (2-4). Die endokrine Therapie beinhaltet bei prämenopausalen Frauen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion kombiniert mit Tamoxifen, in der Postmenopause eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer oder mit Tamoxifen.</p> <p>Wenn auf die initiale endokrine Therapie keine Refraktärität bestand, folgt bei Progression eine endokrine Zweitlinientherapie, diese erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie mit Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Fulvestrant oder Exemestan (ggf. kombiniert mit Everolimus). Bei prämenopausalen Patientinnen wird die zusätzliche Suppression der Ovarialfunktion weitergeführt.</p> <p>Bei HER2-positiven Tumoren ist zwischen einer initialen endokrinen Therapie und einer Chemotherapie jeweils in Kombination mit einer HER2-Blockade zu entscheiden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Palbociclib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. CDK 4/6 bewirken eine starke Phosphorylierung des physiologischerweise 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 (5;6).</p> <p>Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR+, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Aromatasehemmer• in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden (7).</p> <p>Die Erstbewertung von Palbociclib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte 2017. Bei vorliegendem Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung der Patientengruppen B1 + B2 nach Ablauf der Befristung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib hat der G-BA folgende ZVT festgelegt.</p> <table border="1" data-bbox="295 580 1176 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 580 398 635">Frage- stellung</th> <th data-bbox="398 580 551 635">Indikation^a</th> <th data-bbox="551 580 1176 635">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="295 635 1176 699">Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 699 398 1222">B1</td> <td data-bbox="398 699 551 1222">postmenopausale Frauen</td> <td data-bbox="551 699 1176 1222"> Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie: <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 nichtsteroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1222 398 1359">B2</td> <td data-bbox="398 1222 551 1359">prä- und perimenopausale Frauen</td> <td data-bbox="551 1222 1176 1359"> 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. </td> </tr> </tbody> </table>	Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ^b	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist			B1	postmenopausale Frauen	Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie: <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 nichtsteroidalen 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 .	
Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ^b												
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist														
B1	postmenopausale Frauen	Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie: <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 nichtsteroidalen 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 .												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der 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.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.</p> <p>d: Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.</p> <p>GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>B1: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p> <p>B2: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung grundsätzlich zu. Unter der Voraussetzung, dass gleichzeitig die Ovarialfunktion supprimiert wird, hätte jedoch auch dieselbe Festlegung wie bei postmenopausalen Frauen (B1) erfolgen können (8).</p> <p>Für B1 und B2 bedeutet „Progression nach endokriner Therapie“ eine Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter endokriner Therapie bzw. Progression während endokriner Therapie für fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinome.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für alle postmenopausalen und für alle prä-/perimenopausale Frauen einheitlich Fulvestrant als ZVT festgelegt – wie bereits im ersten Verfahren 2017 (da er sich auch bei der Nutzenbewertung auf die gleiche Studie stützt).</p> <p>B1: Zugelassen ist Fulvestrant in der Monotherapie für postmenopausale Frauen nur nach einer Antiöstrogentherapie. Die European Medicines Agency (EMA) hat 2010 und auch 2017 einen Antrag des pU auf Erweiterung der Zulassung auch für postmenopausale Frauen bei Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>negativ beschieden (9). Das IQWiG weist (erneut) darauf hin und hält die PALOMA-3-Studie (69 % Vortherapie mit Aromatasehemmern, dies war für postmenopausale Frauen ein Einschlusskriterium; s. u.) – wie in seiner Dossierbewertung von 2017 – deshalb für nicht geeignet.</p> <p>Wie vom IQWiG dargelegt, sollte Fulvestrant als ZVT für alle postmenopausale Patientinnen mit Rezidiv nach endokriner Therapie abgelehnt werden.</p> <p>B2: Die starre Vorgabe von Fulvestrant für alle prä-/perimenopausale Frauen ohne eine individuelle Auswahlmöglichkeit entspricht nicht der vom G-BA vorgegebenen ZVT. Es ist nicht erkennbar und wird vom pU auch nicht begründet, warum andere endokrine Therapien nicht infrage gekommen sein sollen (auch in PALOMA-3). Fulvestrant als ZVT für B2 ist deshalb abzulehnen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 6–8</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie PALOMA-3 eingeschlossen.</p> <p>PALOMA-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie von Palbociclib + Fulvestrant (+/- Goserelin) vs. Placebo + Fulvestrant (+/- Goserelin) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom mit Progression unter oder < 12 Monate nach initialer endokriner Therapie (10-12).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16,</p>	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Zum Studieneinschluss mussten postmenopausale Patientinnen in der Studie PALOMA-3 als vorangegangene Therapie einen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22–23, S. 27–29	<p>Aromatasehemmer erhalten und darunter ein Rezidiv oder einen Progress des Mammakarzinoms erlitten haben – dies entweder unter laufender adjuvanter Therapie oder < 12 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie oder unter medikamentöser Behandlung einer Metastasierung. Nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern ist Fulvestrant jedoch nicht zugelassen, sondern ausschließlich „bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen“ (13).</p> <p>Ein Progress unter oder kurz nach Therapie mit Aromatasehemmern schränkt in jedem Fall den Erfolg einer daran anschließenden endokrinen Therapie ein (14). In den Leitlinien der ESMO, der AGO und des NCCN wird jedoch in dieser Situation auch Fulvestrant empfohlen (2;4;15).</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Dossierbewertung darauf hin, dass der G-BA für die Fragestellung B2 als ZVT eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt hat. Alle Patientinnen im Vergleichsarm der Studie PALOMA-3 erhielten jedoch Fulvestrant als Monotherapie (+/- Goserelin). Die Festlegung einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes beinhaltet eine Auswahlmöglichkeit unter mehreren Therapieoptionen. Diese Wahlfreiheit ist in der Studie PALOMA-3 nicht gegeben. Folglich kann eine Eignung von Fulvestrant als alleinige ZVT daraus nicht abgeleitet werden. Zudem ergeben die Studienunterlagen keine Hinweise darauf, weshalb Fulvestrant nach Maßgabe des Arztes für alle eingeschlossenen Patientinnen die adäquate endokrine Therapie sein könnte (dies wären beispielsweise Kontraindikationen gegen Aromatasehemmer).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die vorliegende Fragestellung wäre auch nur die Teilpopulation der prä- oder perimenopausalen Patientinnen relevant, die für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium der Erkrankung mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sind.</p> <p>Zu erwähnen sei, dass in der PALOMA-3 Studie 97,2 % der prämenopausalen Patientinnen zuvor Tamoxifen erhalten hatten (11).</p> <p>Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung des IQWiG; die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie werden trotzdem bewertet.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Der entscheidende patientenrelevante Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS). Eine Korrelation zwischen PFS und OS ist für das metastasierte Mammakarzinom nicht erwiesen (16-18). Es konnte nicht eindeutig die Möglichkeit einer Extrapolation vom PFS auf das OS belegt werden. Berücksichtigt werden muss, dass Patientinnen mit metastasiertem HR+-Mammakarzinom mehrere sequentielle Behandlungsoptionen nach Progress haben, die den Zusammenhang zwischen PFS und OS bzw. das „Post-Progression-Survival“ (PPS) beeinflussen (16).</p> <p>Bezüglich der Erhebung der „Patient Reported Outcomes“ (PRO) über die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurde von der FDA kritisiert, dass die Fragebögen nicht zu einem adäquaten Zeitpunkt, sondern nach einer Woche Therapiepause am ersten Tag eines Zyklus verteilt wurden. Da viele Items dieser Instrumente nach dem Befinden in der vorangegangenen Woche fragen, könnte dies die Bewertung des Einflusses von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität verzerrt haben. Weiterhin war für die FDA unklar, inwieweit die Schwelle von ≥ 10 Punkten Änderung im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterendpunkt Schmerz patientenrelevant war, insbesondere da Daten zur Anwendung von Analgetika nicht mit in diese Analyse geflossen sind (6;19;20).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 17–23</p>	<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib-Arm: 28-Tage-Zyklen: Tag 1–21 Palbociclib oral 125 mg/Tag; Tag 22–28 keine Behandlung. Tag 1 und 15 von Zyklus 1 Fulvestrant 500 mg Injektion, danach alle 28 Tage an Tag 1 Fulvestrant 500 mg Injektion und für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage am Tag der Fulvestrant-Injektion Goserelin subkutan. • Fulvestrant-Arm: 28-Tage-Zyklen: Tag 1–21 Placebo oral; Tag 22–28 keine Behandlung. Tag 1 und 15 von Zyklus 1 Fulvestrant 500 mg Injektion, danach alle 28 Tage an Tag 1 Fulvestrant 500 mg Injektion und für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage am Tag der Fulvestrant-Injektion Goserelin subkutan. <p>Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, inakzeptablen Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Behandlungsdauer effektiv</u></p> <p>In der Studie PALOMA-3 betrug die mediane Behandlungsdauer 11,04 Monate (Mittelwert 15,47 Monate) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und 4,5 Monate (Mittelwert 8,96 Monate) im Placebo + Fulvestrant-Arm. Somit war die Behandlungsdauer im Placebo + Fulvestrant-Arm etwa um die Hälfte kürzer als im Palbociclib + Fulvestrant-Arm.</p> <p><u>Beobachtungsdauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Nachbeobachtung alle acht Wochen für das erste Jahr, danach alle zwölf Wochen bis zum Tod, Studienabbruch oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. • Gesundheitsstatus: Zyklus 1–4, danach jeder zweite Zyklus und Behandlungsende. • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL): Zyklus 1–14. • Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. <p><u>Beobachtungsdauer effektiv</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Es ergab sich eine mediane Beobachtungsdauer von 28,55 Monaten (Mittelwert 29,23 Monate) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und von 23,8 Monaten (Mittelwert 25,77 Monate) im Placebo + Fulvestrant-Arm. • PRO/HRQoL: Es ergab sich eine mediane Beobachtungsdauer von 11,24 Monaten (Mittelwert 15,76 Monate) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und von 5,54 Monaten (Mittelwert 9,46 Monate) im Placebo + Fulvestrant-Arm. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE): Es ergab sich eine mediane Beobachtungsdauer von 11,93 Monaten (Mittelwert 16,35 Monate) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und von 5,39 Monaten (Mittelwert 9,84 Monate) im Placebo + Fulvestrant-Arm. <p>Eine Unterteilung in postmenopausal und prä-/perimenopausal ist auch aus medizinischer Sicht nicht zwingend nötig (s. o.), wenn bei prä-/perimenopausalen Frauen eine ovarielle Suppression z. B. mit Gn-RH-Analoga durchgeführt wird – was in der PALOMA-3-Studie der Fall war. Auch aus den oben beschriebenen Gründen – und trotz der vom G-BA unterschiedlich formulierten ZVT – werden die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv der PALOMA-3-Studie dargestellt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 29–39</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Nur signifikante Ergebnisse sind hier dargestellt.</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Gesamtstudie (postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen)</u></p> <p>mediane Überlebenszeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 34,9 Monate vs. 28,0 Monate. <p>Überlebensraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 57,9 % vs. 62,6 % <p>Hazard Ratio (HR) 0,81 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,64–1,03); p = 0,086.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut IQWiG fehlen zum Endpunkt Überleben im Palbociclib + Fulvestrant-Arm für 10,4 % der Patientinnen Daten (= 36 Patienten) und im Placebo-Arm für 15,5 % der Patienten (= 27 Patienten). Die hohe Zahl von Lost to follow-up ebenso wie die unterschiedlichen Raten sind nicht nachvollziehbar. Das IQWiG weist zudem auf viele auffällig frühe Zensierungen hin, ohne dass hierfür die Gründe bekannt sind.</p> <p>Des Weiteren erwähnt das IQWiG eine Änderung des Analyseplans zur Gesamtmortalität, die erst spät und in Kenntnis mehrerer Interimsanalysen zur Mortalität vorgenommen wurde und eine Verlängerung der Beobachtungszeit sowie Erhöhung der Zahl an Patientinnen zur Folge hatte, obwohl die Fallzahlplanung primär gar nicht auf das OS, sondern auf das PFS angelegt war.</p> <p>Im Detail können diese Aussagen des IQWiG ohne eine Einsicht in den Studienbericht nicht kommentiert werden. Wegen der auffällig hohen Zahl an Lost to follow-up und dieser offenbar ergebnisgeleiteten Analyse zur Gesamtmortalität müssen die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aber jedenfalls als potenziell hochgradig verzerrt angesehen werden – abgesehen davon, dass sie nicht statistisch signifikant ausgefallen sind.</p> <p><u>Ergänzend die Daten nach Menopausen-Status</u></p> <p>postmenopausale Patientinnen: mediane Überlebenszeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 34,8 Monate vs. 27,1 Monate <p>HR 0,76 (95 % CI 0,58–0,98), p = 0,0335.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 29	<p>prä-/perimenopausale Patientinnen: mediane Überlebenszeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 38,0 Monate vs. 38,0 Monate <p>HR 1,20 (95 % CI 0,67–2,26); p = 0,5463</p> <p>Der pU reklamiert einen signifikanten OS-Vorteil für Patientinnen, die auf vorherige endokrine Therapie mit einer Remission oder mit objektiver Stabilisierung über mindestens sechs Monate angesprochen hatten. Der Interaktionstest für dieses präspezifizierte Merkmal ist jedoch negativ (p = 0,124) (12).</p> <p>Gesundheitszustand</p> <p><u>Schmerzen (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</u></p> <p>Zeit bis Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 10,1 Monate vs. 3,5 Monate <p>Rate mit Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 54,0 % vs. 57,8 % <p>HR 0,64 (95 % CI 0,49–0,82); p < 0,001.</p> <p>Die Analyse zur Verschlechterung der Symptomskalen anhand des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palboci-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>clib auf. Es ist jedoch unklar, um was für Schmerzen es sich hierbei handelte (z. B. Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen) und wie gut diese durch die analgetische Therapie beherrschbar waren. Somit ist die klinische Relevanz dieser Daten unklar.</p> <p>HRQoL</p> <p>Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</p> <p>Zeit bis Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 14,1 Monate vs. 8,0 Monate <p>Rate mit Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 46,3 % vs. 46,4 % <p>HR 0,76 (95 % CI 0,57–0,997); p = 0,048.</p> <p>Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung der HR in der Gesamtpopulation bei der Funktionskala emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Die Raten an schwerwiegenden UE (SUE) (20,9 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 19,2 % Placebo + Fulvestrant; HR 0,77; 95 % CI 0,51–1,17; p = 0,217) und Therapieabbrüchen wegen UE (7,0 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 5,2 % Placebo + Fulvestrant; HR 0,94; 95 % CI 0,43–2,03; p = 0,851) waren zwischen den Therapiearmen statistisch nicht signifikant.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate an schweren UE mit „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Grad 3–4 war zwischen den Therapiearmen stark unterschiedlich und statistisch signifikant zuungunsten von Palbociclib: 80,6 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 27,6 % Placebo + Fulvestrant (HR 4,83; 95 % CI 3,55–6,58; $p < 0,001$), insbesondere auch für Leukopenien (Palbociclib + Fulvestrant 23,5 % vs. Placebo + Fulvestrant 0,6 %; HR 39,95; 95 % CI 5,56–287,2; $p < 0,001$) und Neutropenien (Palbociclib + Fulvestrant 53,9 % vs. Placebo + Fulvestrant 0 %; HR 186,5; 95 % CI 4,2–1083,8; $p < 0,001$).</p> <p>Hieraus ist ein höherer Schaden für Palbociclib hinsichtlich schwerer UE Grad 3–4 abzuleiten.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die Ergebnisdarstellung des pU zu spezifischen UE unvollständig ist, z. B. zu Hautausschlag, Stomatitis, Alopezie oder Infektionen. Hier zeigen sich teils deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die jedoch unter der vom pU als relevant gewählten (und von den G-BA-Vorgaben abweichenden) Inzidenzschwelle liegen.</p> <p>Außerdem ist zu berücksichtigen, dass außer für das OS die Beobachtung für alle Endpunkte mit dem Abbruch der Behandlung endete (bei den UE +28 Tage). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind folglich als hoch verzerrt anzusehen. Zudem ist davon auszugehen, dass es trotz der doppelten Verblindung aufgrund des Störwirkungsprofils zu einer Entblindung gekommen ist.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 10–12, S. 40–44</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Ergebnisse zum OS sind nur für die postmenopausalen Frauen signifikant – die Daten zum OS aber wegen der unerklärt hohen Zahl</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an Patientinnen mit Lost to follow-up für das OS insgesamt nicht aussagekräftig.</p> <p>Das PFS und die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sind nicht primär patientenrelevant bzw. bezüglich der Aussagekraft mit erheblichen Unsicherheiten verbunden (auch nach Einschätzung des G-BA).</p> <p>Die Analyse der sich unmittelbar an die Studientherapie anschließenden „Postprogressionstherapien“ zeigt insgesamt unter verschiedenen Folgetherapien eine kürzere progressionsfreie Zeit (PFS-2) von 4,9 Monaten im Palbociclib-Arm vs. 6,0 Monaten im Placebo-Arm. Der Unterschied im PFS wurde somit in der ersten Folgetherapie teilweise aufgeholt, es bleibt nach PFS-2 eine Differenz im PFS von 14,5 vs. 10,5 Monaten (gilt für PALOMA-3-Gesamtkollektiv einschließlich prä-/perimenopausaler Patientinnen) (12).</p> <p>Die positiven Effekte auf Schmerz und emotionale Funktion sind wegen der verkürzten Beobachtungsdauer mit hohen Ergebnisunsicherheiten verbunden. Zudem werden diese Effekte durch einen höheren Schaden der UE mehr als ausgeglichen (die zudem unvollständig dargestellt sind).</p> <p>Zudem ist festzuhalten, dass weder für postmenopausale noch für prä-/perimenopausale Frauen ein Vergleich von Palbociclib gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT erfolgte. Insbesondere ist Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen nach Rezidiv unter Vortherapie mit einem Aromatasehemmer nicht zugelassen.</p> <p>Für Frauen mit HR+, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, mit Progression nach endokriner Therapie, die Palbociclib + Fulvestrant erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schließt sich somit der Einschätzung des IQWiG an.	
	<p>Fazit</p> <p>Für Frauen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, mit Progression nach endokriner Therapie, die Palbociclib + Fulvestrant erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Januar 2019). Berlin, Stand: November 2016.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO): Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Einzeldateien_deutsch/2017D%2019_%20Endokrine%20und%20zielgerichtete%20Therapie%20metastasiertes%20Mammakarzinom.pdf (letzter Zugriff: 17. Januar 2019). Guidelines Breast Version 2017.1D 2017.
3. Harbeck N, Gnant M: Breast cancer. Lancet 2017; 389: 1134-1150.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 17. Januar 2019). Version 3.2018, Stand 25. Oktober 2018.
5. 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.
6. 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. Wien; Stand: Januar 2017.
7. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Ibrance® 75/100/125 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2018.

8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Langversion 4.1, Stand: September 2018.
9. European Medicines Agency (EMA): Faslodex® - Fulvestrant: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/faslodex-h-c-540-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 10. Januar 2019). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 29. Mai 2017.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I 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: 425-439.
11. Loibl S, Turner NC, Ro J et al.: Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017; 22: 1028-1038.
12. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with Palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926-1936.
13. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Faslodex® 250 mg Injektionslösung". Stand: September 2018.
14. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al.: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664-1670.
15. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634-1657.
16. Fischer AH-V, K.; Latimer, N.; Henshall, C.: Extrapolation from progression-free survival to overall survival in oncology. London, Dezember 2016.
17. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1389-1398.
18. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M: Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7-12.
19. Walker AJ, Wedam S, Amiri-Kordestani L et al.: FDA Approval of palbociclib in combination with fulvestrant for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4968-4972.
20. Bedard G, Zeng L, Zhang L et al.: Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10: 109-117.