



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

**Präsident**

Prof. Dr. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken  
Klinikum St. Marien Amberg  
Mariahilfbergweg 7  
92224 Amberg  
Kliniken Nordoberpfalz AG  
Söllnerstr. 16  
92637 Weiden

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12  
D – 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 514883333  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
[info@dggg.de](mailto:info@dggg.de)  
[www.dggg.de](http://www.dggg.de)

**DGGG-Stellungnahmensekretariat**

Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063  
+49 (0) 9131-85-33507  
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951  
E-Mail: [fk-dggg-stellungnahmen@uk-erlangen.de](mailto:fk-dggg-stellungnahmen@uk-erlangen.de)  
[www.frauenklinik.uk-erlangen.de](http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de)

25.04.2019

**277 Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**

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

Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A18-63 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:

Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare („incurable but treatable“) Erkrankung [1]. Beim metastasierten Mammakarzinom sind neben einer Verbesserung der Symptomkontrolle induziert durch eine Verzögerung der Progression und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität auch eine Verlängerung des Überlebens primäre Zielkriterien [2].

Es besteht in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen daher Konsens, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist, sofern keine hochgradige klinische Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise droht [1, 3–6]. Erst in letzteren Fällen wäre eine Chemotherapie anstatt einer endokrin-basierten Therapie indiziert.

Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden. Da Aromatasehemmer die Bildung von Östrogenen durch die Blockade der Aromatase verhindern, werden sie auch im klinischen



Alltag unter antiöstrogene Therapie subsummiert. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz des Inhibitors der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) Palbociclib in der Wirksamkeit deutlich gesteigert werden [7, 8]. Diese überlegene Wirksamkeit in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1, 3–6].

Das Ziel der Überlebensverlängerung konnte in mehreren Dekaden beim hormonrezeptorpositiven und HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom auch bei vorbehandelten Patientinnen in Phase III Studien nur sehr selten erreicht werden [9, 10]. [11, 12]. In diesem Kontext muss darauf hingewiesen werden, dass die Vergleichstherapie in den positiven Studien Megestrolacetat war, eine Therapie, deren Evidenz in der aktuellen Nutzenbewertung des IQWiG „nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet“ wurde und die im klinischen Alltag selten eingesetzt wird.

Umso bedeutsamer ist die aktuelle Auswertung der PALOMA-3 Studie, die eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Palbociclib verglichen mit adäquat dosiertem Fulvestrant bei postmenopausale Patientinnen nachgewiesen hat (+7,7 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,73; 95% Konfidenzintervall [95%CI] 0,57-0,95) [13]. Diese Aufteilung nach Menopausenstatus war zum einen in der PALOMA-3 Studie ein Stratifizierungsfaktor und wurde zum anderen vom G-BA in seinen tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib vom 18.05.2017 explizit so angeführt. Auch in der Subgruppe mit Sensitivität gegenüber der vorangegangenen endokrinen Therapie zeigte sich eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens (+10 Monate; HR 0,72; 95%CI 0,55-0,94). In der Gesamtpopulation wurde das Überleben um 6,9 Monate verlängert (HR 0,81; 95% CI 0,64-1,03). Zusätzlich übersetzte sich die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) (+6,6 Monate) nicht nur in die oben erwähnte Verlängerung des Gesamtüberlebens (+6,9 Monate) sondern auch in eine signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie (+8,8 Monate; HR 0,58; 95%CI 0,47-0,73).

Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

### **Fragestellung**

Das IQWiG definiert abhängig vom Menopausenstatus für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A18-63):



Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Palbociclib

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

Vorgeschlagene Änderung:

**Unsere Änderungsvorschläge bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Verlauf detailliert ausgeführt. Wir schlagen vor, Fulvestrant in beiden Fragestellungen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu akzeptieren.**

Anmerkung:

**Relevanz der herangezogenen Studie**

*Das IQWiG sieht die PALOMA-3 Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet an, einen Zusatznutzen von Palbociclib abzuleiten.*

***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.

Vorgeschlagene Änderung:

**Wir können diese Einschätzung des IQWiG aus den im Weiteren genannten Gründen nicht nachvollziehen und schlagen vor, PALOMA-3 als relevant für die Beantwortung der Fragestellung anzusehen.**



Anmerkung:

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

*Das IQWiG sieht Fulvestrant weiterhin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen nach endokriner Therapie*

*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 unzureichenden Datenlage abgelehnt. Fulvestrant entspricht daher nach wie vor nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen nach endokriner Therapie) erkennt das IQWiG die Ergebnisse der PALOMA-3 Studie nicht an, obwohl Fulvestrant in Tab. 2 (Dossierbewertung A18-63) explizit als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt ist und auch vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib vom 18.05.2017 aufgeführt wird. Durch diesen Ausschluss von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht das IQWiG den aktuellen Konsensusempfehlungen [1, 3, 6]. Diese weisen unisono auf die Wichtigkeit sequentieller endokriner Therapieschritte in der Behandlung des hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinoms hin. In dieser Situation spielt Fulvestrant, wie in der CONFIRM Studie sowie der FALCON Studie gezeigt, eine wesentliche Rolle [14, 15]. Die Bedeutung von Fulvestrant in der antihormonellen Therapiekaskade bei der Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahren durch die höhere Effektivität von Fulvestrant bei Patientinnen, die Mutationen im Gen des Östrogenrezeptors (ESR1) aufweisen, noch verstärkt [16]. Es ergibt sich ein Hinweis, dass Fulvestrant insbesondere bei endokriner Resistenz nach der Vortherapie mit einem Aromatasehemmer wirksam ist. Tatsächlich entspricht der Einsatz von Fulvestrant - explizit „insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer“ - nationalen Therapieempfehlungen und Leitlinien [4, 5, 17]. *De facto* ist der Einsatz von Fulvestrant bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom Versorgungsrealität, sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Versagen eines Aromatasehemmer entweder in der adjuvanten oder in der first-line Situation [18]. Darüber hinaus werden die Begriffe Antiöstrogentherapie und endokrine Therapie beim Mammakarzinom häufig wie oben dargestellt synonym verwendet. Dies zeigt sich auch im Zulassungstext der aktuellen Fachinformation, in dem Fulvestrant (Faslodex®) nach Antiöstrogentherapie und auch in Kombination mit Palbociclib nach **endokriner** Therapie zugelassen ist.



Vorgeschlagene Änderung:

**Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung B1 Fulvestrant nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen und schlagen aus den genannten Gründen vor, Fulvestrant als Vergleichstherapie zu berücksichtigen.**

Anmerkung:

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

***Das IQWiG sieht Fulvestrant weiterhin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen nach endokriner Therapie.***

*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.

Für die Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen) wird die in der PALOMA-3 Studie gewählte Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Das IQWiG führt wörtlich aus, dass „Fulvestrant allein somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU präsentierte Patientenpopulation“ darstellt. Tatsächlich sind die prämenopausalen Patientinnen in der PALOMA-3 Studie allerdings nicht mit „Fulvestrant allein“ sondern auch mit einer gleichzeitigen ovariellen Suppression behandelt worden. Es ist unstrittig und leitlinienkonform, dass prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, metastasierten Mammakarzinom mit einer ovariellen Suppression behandelt werden sollten [1, 3, 6]. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Dadurch sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen funktionell postmenopausal. Eine Einschätzung, die auch vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib vom 18.05.2017 grundsätzlich nachvollzogen werden konnte. Fulvestrant kann bei ovariell supprimierten Frauen eingesetzt werden [19]. Neben Tamoxifen bestehen beim metastasierten Mammakarzinom auch für die Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan Zulassungen in Kombination mit einer ovariellen Suppression. Da Fulvestrant, für das bei prämenopausalen Patientinnen aktuell keine Zulassung besteht, dessen ungeachtet eine effektive endokrine Therapie ist, ist der Verweis („endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“) (Tab. 2 [Dossierbewertung A18-63]) wohlfeil und wenig praktikabel in Zeiten, in denen hormonrezeptorpositive Patientinnen bereits adjuvant mit Tamoxifen (+/- GnRH



Analogon) [17, 20] und oft auch mit ovarieller Suppression und einem Aromatasehemmer [17, 21] behandelt werden. Insgesamt ist die Datenlage für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen schwach und neuere Phase III Studien, in denen Patientinnen bereits eine adäquate adjuvante oder Erstlinien endokrine Therapie erhielten existieren praktisch nicht. Daher kann eine echte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht explizit genannt werden. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss sieht hier die Therapie nach Maßgabe des Arztes vor.

Vorgeschlagene Änderung:

**Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung B2 Fulvestrant nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen und schlagen aus den genannten Gründen vor, Fulvestrant als Vergleichstherapie zu berücksichtigen.**

**Anmerkung:**

#### **Befristungsaufgaben des G-BA**

*Bezugnehmend auf die tragenden Gründe vom 18.05.2017 wird die PALMA-3 Studie in die Entscheidungsfindung einbezogen und der Beschluss zu Palbociclib befristet.*

#### ***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.

Anmerkung:

#### **Verzerrungspotential**

*Das IQWiG sieht ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene.*

#### ***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.

Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential auf Endpunktebene kann in den durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden. Insbesondere der als zu



hoch bezeichnete Anteil an Patientinnen, die für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht mehr nachbeobachtet wurden (10,4% vs. 15,5%), deckt sich mit den Erfahrungen aus der Durchführung von zahlreichen Multizenterstudien, dass eben nicht alle randomisierten Patientinnen auch für die gesamte Studiendauer nachbeobachtet werden können. Insbesondere bei Studien mit dieser langen Nachbeobachtungsdauer ist ein Lost-to-Follow-Up von 10-15% üblich. In diesem Kontext führt die vom IQWiG kritisierte Erhöhung der Fallzahl der Studie aus unserer Sicht zu einer Verbesserung der durch eine Studie erreichbaren Evidenz.

Vorgeschlagene Änderung:

**Daher können wir die Einschätzung des IQWiG, dass in der randomisierten doppelblinden PALOMA-3 Studie ein hohes Verzerrungspotential besteht, nicht teilen.**

Anmerkung:

#### **Mortalität**

*Das IQWiG sieht keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Gabe von Palbociclib.*

##### *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.

Zum einen muss hier angemerkt werden, dass das Gesamtüberleben wie oben bereits ausgeführt in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang nur bei vorbehandelten hormonrezeptorpositiven Patientinnen im Vergleich zu Megestrolacetat verbessert werden konnte [9–11]. Zum anderen muss im Kontext dieser Datenlage bei Interpretation der PALOMA-3 Studie berücksichtigt werden, dass die Analyse für das Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation bereits einen deutlichen Trend (+6,9 Monate; HR 0,81; 95% CI 0,64-1,03) zeigte. Die Gesamtanalyse hat bei der gegebenen Anzahl von Events zwar nicht zu einer formellen, statistischen Signifikanz gereicht. Jedoch ist der nominelle Unterschied von mehr als einen halben Jahr nicht nur so groß, dass er eine deutliche klinische Relevanz mit sich bringt, sondern auch dass davon auszugehen ist, dass bei einer späteren Analyse eine große Chance für eine statistische Signifikanz gegeben ist.

Die klinische Relevanz ist durch einige Subgruppenanalysen belegt. In der klinische relevanten und präspezifizierten Gruppe Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen wurde durch die Hinzunahme von Palbociclib zu Fulvestrant eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht (+7,7 Monate; HR 0,73; 95%CI 0,57-



0,95) [13] - Somit eine klinisch bedeutsame Bestätigung der Wirksamkeit für die große Gruppe der postmenopausalen metastasierten Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. Die Auftrennung der Gesamtpopulation anhand des Menopausenstatus wurde dezidiert vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib vom 18.05.2017 dargelegt und begründet. Die Hypothese des IQWiG, die Analyse beruhe „auf einer nachträglichen, überproportionalen Änderung des zur finalen Analyse erforderlichen Ergebnisanteils in Kenntnis der Ergebnisse der PALOMA-3 Studie“, kann bei einer bereits im Protokoll festgelegten Auswertung [13] von uns nicht nachvollzogen werden.

Vorgeschlagene Änderung:

**Aus den aufgeführten Gründen können wir die Sicht des IQWiG, dass keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Gabe von Palbociclib erzielt wurde, nicht teilen und schlagen vor, die Verlängerung des Gesamtüberlebens zu berücksichtigen.**

Anmerkung:

#### **Morbidität – Symptomatik**

*Das IQWiG bestätigt für die Endpunkte Schmerz und emotionale Funktion signifikante Vorteil für Palbociclib + Fulvestrant.*

##### *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.

Das Auftreten von Schmerzen wirkt sich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und damit auch auf die emotionale Funktion aus. Schmerzen sind bei Krebserkrankungen gerade in der palliativen Behandlungssituation bei metastasierten Patientinnen ein gefürchtetes Symptom, das die Lebensqualität deutlich verschlechtert [22]. Daher ist es ein für die Betroffenen sehr positiver Befund, dass durch die Hinzunahme von Palbociclib in der PALOMA-3 Studie Schmerzen signifikant verringert werden konnten [23].

Vorgeschlagene Änderung:





**Diese Interpretation der Ergebnisse wird von uns geteilt.**

Anmerkung:

### **Zusammenfassende Wertung der Ergebnisse**

*Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen für Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.*

### ***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.

Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie der Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom ist bei einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1, 3–6]. Palbociclib hat zusätzlich zu der bekannten und konsistenten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [8, 26] mit Erhalt der Lebensqualität [23] in der finalen Auswertung der PALOMA-3 Studie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei postmenopausalen Patientinnen gezeigt [13]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in Phase III Studien konnte in mehr als 3 Dekaden klinische Forschung bei endokrin vorbehandelten hormonrezeptorpositiven Patientinnen bislang nur im Vergleich zu Megestrolacetat gezeigt werden [9–11]. Zudem konnte für Palbociclib auch eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie demonstriert werden. Die Argumentation, dass dieser Endpunkt nicht relevant sein sollte, da ein Teil der Patientinnen bereits eine Chemotherapie hatte, kann nicht nachvollzogen werden. Ganz im Gegenteil, im klinischen Alltag verschlechtert sich der Allgemeinzustand von Chemotherapielinie zu Chemotherapielinie, so dass gerade bei Patientinnen mit einer Chemovorthherapie die Zeit bis zur nächsten notwendigen Chemotherapie eine besondere Relevanz hat. Die klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Wirkungen und erhaltener



Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen und bis dato noch nicht dagewesenen Therapiefortschritt für Patientinnen mit HR+HER2- metastasiertem Mammakarzinom, die mit Palbociclib behandelt werden.

Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A18-63 dargestellten Fazit („Zusatznutzen nicht belegt“) entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung.

Wir haben die Befürchtung, dass durch die insgesamt negative IQWiG- Nutzenbewertung die Versorgung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinoms in Deutschland verschlechtert wird.

Vorgeschlagene Änderung:

**Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Palbociclib in der Therapie des metastasierten HR-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms.**

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Univ.-Prof. Dr. Marcus Schmidt, Leiter der Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

verfasst

Prof. Dr. Anton Scharl  
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann  
Stellungnahmebeauftragter der DGGG e.V.



## Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al (2017) 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28(1):16–33. doi:10.1093/annonc/mdw544
2. Harbeck N, Gnant M (2016) Breast cancer. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8
3. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34(25):3069–3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
4. Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Muller V, Janni W (2018) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 13(3):209–215. doi:10.1159/000489331
5. Wockel A, Festl J, Stuber T et al (2018) Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - Part 2 with Recommendations for the Therapy of Primary, Recurrent and Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78(11):1056–1088. doi:10.1055/a-0646-4630
6. AWMF (2017) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032 - 045OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf)
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Dieras V, Slamon DJ (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(20):1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
8. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(3):209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
9. Muss HB, Paschold EH, Black WR, Cooper MR, Capizzi RL, Christian R, Cruz JM, Jackson DV, Stuart JJ, Richards F2 (1985) Megestrol acetate v tamoxifen in advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association (POA). *Semin Oncol* 12(1 Suppl 1):55–61
10. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, Di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G (2000) Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 18(7):1399–1411. doi:10.1200/JCO.2000.18.7.1399
11. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, Lee D (1998) Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 83(6):1142–1152
12. Reinert T, Barrios CH (2017) Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. *Ther Adv Med Oncol* 9(11):693–709. doi:10.1177/1758834017728928
13. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Andre F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M (2018) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(20):1926–1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527



14. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JPO, Sapunar F, Martin M (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28(30):4594–4600. doi:10.1200/JCO.2010.28.8415
15. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung K, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388(10063):2997–3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
16. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, Cristofanilli M, Andre F, Loi S, Loibl S, Jiang J, Bartlett CH, Koehler M, Dowsett M, Bliss JM, Johnston SRD, Turner NC (2016) Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 34(25):2961–2968. doi:10.1200/JCO.2016.67.3061
17. AWMF (2017) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032 - 045OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf)
18. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al (2018) Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 37:42–51. doi:10.1016/j.breast.2017.10.002
19. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, DeVries C, Pluschnig U, Dubsy P, Rudas M, Mader RM, Rottenfusser A, Fitzal F, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG (2012) Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 48(13):1932–1938. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.002
20. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32(21):2255–2269. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258
21. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ (2016) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34(14):1689–1701. doi:10.1200/JCO.2015.65.9573
22. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF, Goncalves AK (2017) Pain and quality of life in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)* 72(12):758–763. doi:10.6061/clinics/2017(12)07
23. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S (2016) Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27(6):1047–1054. doi:10.1093/annonc/mdw139
24. Thill M, Schmidt M (2018) Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 10:1758835918793326. doi:10.1177/1758835918793326
25. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS (2016) Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast



Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 21(10):1165–1175. doi:10.1634/theoncologist.2016-0097

26. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ (2015) The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16(1):25–35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3