

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

25. Oktober 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 4. Oktober 2022
Vorgangsnummer 2022-07-01-D-834
IQWiG Bericht 1431

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Palbociclib (Ibrance®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die zweite, erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (Ibrance®) beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom findet nach Ablauf der im vorherigen Verfahren festgelegten Befristung statt. Diese Neubewertung beschränkt sich auf den Einsatz von Palbociclib in der Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie postmenopausal	Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen <i>oder</i> Ribociclib / NSAI <i>oder</i> Abemaciclib / NSAI <i>oder</i> Ribociclib / Fulvestrant <i>oder</i> Abemaciclib / Fulvestrant <i>oder</i> Palbociclib / Fulvestrant <i>oder</i> Exemestan/Everolimus	gering	Hinweis	geringer	Beleg

Unsere Anmerkungen sind:

- Behandlungsstandard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation und vom Eintritt des Rezidivs ab. Für dieses Verfahren zu Palbociclib ist ein indirekter Vergleich mit den anderen, in dieser Indikation zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren erforderlich.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PALOMA-2, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, zum Vergleich von Letrozol / Palbociclib vs Letrozol.
- Bei postmenopausalen Patientinnen führte die Kombination Letrozol / Palbociclib gegenüber Letrozol zur Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag im Palbociclib-Arm höher als im Kontrollarm, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war ebenfalls erhöht.
- Bei den Parametern des Patient-Reported-Outcome und der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Palbociclib in der Erstlinientherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind inzwischen drei CDK4/6 Inhibitoren zur Kombination mit endokriner Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom in der Erstlinientherapie zugelassen. Daten direkter Vergleiche liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich zeigt sich ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum. Der positive Einfluss der drei CDK4/6-Inhibitoren auf das progressionsfreie Überleben ist ähnlich. Beim Gesamtüberleben sind die Ergebnisse unterschiedlich. In der Zulassungsstudie zu Ribociclib wurde die Gesamtüberlebenszeit gegenüber Placebo signifikant verlängert. Bei Palbociclib ist der Unterschied statistisch nicht signifikant, ebenso in der aktuellen Interimsanalyse zu Abemaciclib.

2. Einleitung

Das HR-positive, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom ist eine nicht heilbare Erkrankung. Durch den Einsatz neuer Arzneimittel konnten in den letzten Jahren die Ansprechraten der endokrin basierten Therapie erhöht und die progressionsfreie und zum Teil auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert werden. Eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit, bei gleichzeitig möglichst lang andauerndem Erhalt einer hohen Lebensqualität (z.B. durch Reduktion von Symptomen) sind die beiden wichtigsten Therapieziele in dieser inkurablen Behandlungssituation. Hieraus ergibt sich auch, dass Therapien mit spürbaren Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Nebenwirkungen, die durch die Patientin nicht wahrgenommen werden (z.B. Laborveränderungen) spielen, sofern die oben genannten Therapieziele erreicht werden, eine untergeordnete Rolle. Entsprechend sollte eine Chemotherapie so lange wie möglich vermieden werden.

3. Stand des Wissens

Postmenopausale Patientinnen bilden die größte Gruppe der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die endokrin-basierte Therapie stellt die erste Therapieoption beim HR-positivem Mammakarzinom dar [1-4]. Hierfür kommen folgende Substanzkombinationen in Frage:

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant
- Aromatase-Inhibitor Monotherapie
- Fulvestrant Monotherapie
- Tamoxifen Monotherapie

Die Wahl des endokrinen Partners orientiert sich an Vortherapien und Komorbiditäten. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in der endokrinen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
PALOMA-2 [5, 6]	Erstlinie postmeno- pausal	nsAI	nsAI + Palbociclib	666	35 vs 42	14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001	51,2 vs 53,9 0,96 n.s.
PALOMA-4, Dossier	Erstlinie postmeno- pausal	Letrozol	NSAI + Palbociclib	340		13,9 vs 21,5 0,68 p = 0,0018	51,5 vs 51,7 0,95 n.s.
MONOLEESA-2 [7, 8]	Erstlinie postmeno- pausal	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	30 vs 43	16,0 vs 27,6 0,57 p < 0,001	51,4 vs 63,9 0,76 p = 0,008

MONARCH-3 [9, 10]	Erstlinie postmeno- pausal	nsAI	NSAI + Abemaciclib	493	37 vs 50	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	54,5 vs 67,1 0,754 p = 0,0301
-----------------------------	---	-------------	---	------------	-----------------	---	--

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Palbociclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen zwar dem Zulassungsstatus, aber nicht dem empfohlenen Therapiestandard. Behandlungsstandard ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation ab und vom Eintritt des Rezidivs ab.

4. 2. Studien

Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist PALOMA-2, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Palbociclib. Basis dieses Verfahrens sind die Daten des Dossiers des pU mit dem finalen Datenschnitt vom 15. November 2021.

Dazu legt der pU die Daten von PALOMA-4 vor, einer multizentrischen, doppelblind-randomisierten Studien aus dem asiatischen Raum. Hier erfolgte die Randomisierung 1:1.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei postmenopausalen Patientinnen führt Palbociclib weder in PALOMA-2 noch in PALOMA-4 zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Die Postprogressionstherapie zeigte ein Ungleichgewicht mit einer höheren Rate im Kontrollarm: **85,6** vs **72,5**%. Insbesondere erhielten mehr Patientinnen eine Chemotherapie: **60,4** vs **49,8**%. Patientinnen im Kontrollarm erhielten eine etwas höhere Rate an CDK4/6-Inhibitoren, **8,6** vs **4,6**%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei den postmenopausalen Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit in PALOMA-2 fast verdoppelt (Median 13,1 Monate (HR 0,56)). Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit führte auch zur Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung nachfolgender Therapien einschl. Chemotherapie.

In PALOMA-4 war der Unterschied beim PFÜ ebenfalls signifikant (Median 7,6 Monate (HR 0,68)).

Die Ansprechraten lagen in den Palbociclib-Armen höher als in den jeweiligen Kontroll-Armen.

4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PALOMA-2 mittels der validierten Fragebögen FACT-B und EQ-5D erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in PALOMA-2 häufiger im Palbociclib-Arm als im Kontroll-Arm auf: PALOMA-2: **27,5** vs **17,1**%. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Die Rate febriler Neutropenien lag bei **2,3** vs **0**%.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag in den beiden Studien jeweils signifikant höher im Palbociclib- als im Placebo-Arm. Sie betrug **14,2** vs **5,9**% in PALOMA-2 und **6,0** vs **1,8**% in PALOMA-4.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG weiterhin eine Methodik zur umfassenden Erfassung der Morbidität, hier insbesondere des progressionsfreien Überlebens.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Palbociclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11].

ESMO-MCBS v1.1 Palbociclib Erstlinientherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Palbociclib ist einer von drei, von der EMA zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren, die in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden können.

Auch in der finalen Analyse der Zulassungsstudie PALOMA-2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Palbociclib beim progressionsfreien Überleben, dieser wurde in PALOMA-4 bestätigt.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Alle nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinoms empfehlen CDK4/6-Inhibitoren. Entsprechend ist jetzt ein Vergleich mit Abemaciclib oder Ribociclib indiziert. Hier bietet sich insbesondere ein Vergleich mit Ribociclib an, da die Daten etwas reifer sind.

Endpunkte

Wir sind überzeugt, dass das Nicht-Auftreten eines Rezidivs ein Patienten-relevanter Endpunkt ist. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 gewählt. Der zusätzliche sekundäre Endpunkt einer Verbesserung der Lebensqualität wurde in PALOMA-2 nicht erreicht.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Palbociclib deutlich höher als im Kontrollarm. Der Unterschied beruhte fast ausschließlich auf der hohen Rate von hämatologischen Nebenwirkungen unter Palbociclib. Diese werden in den Laboruntersuchungen erfasst, aber von den Patientinnen nicht gespürt. Entsprechend wurde auch die Lebensqualität durch Palbociclib nicht negativ beeinflusst. Die Rate febriler Neutropenien war niedrig.

Die endokrin-basierte Therapie ist Standard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR+ Mammakarzinom. Sie besteht aus der Kombination eines direkt endokrin wirksamen Arzneimittels mit einem CDK4/6-Inhibitor. In der finalen Auswertung bestätigt sich der positive Einfluss von Palbociclib auf das progressionsfreie Überleben. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Status März 2020. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met_MaCa_MASTER_final_20210301_inklRef.pdf
3. Onkopedia: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
6. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC et al.: Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2–ABC): Analyses from PALOMA-2. Meeting Abstract, ASCO Annual Meeting 2022, LBA 1003. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. NEJM 386:942-950, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2114663](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663)
9. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35: 3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)

10. Goetz MP et al.: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. ESMO Congress 2022, LBA15. <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2022/news/monarch-3-trend-for-improved-overall-survival-with-abemaciclib-plus-aromatase-inhibitor-in-advanced-breast-cancer>
11. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-7-1>

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.