



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

Datum	22.03.2017
Stellungnahme zu	Palbociclib, Nr. 491, A16-74, Version 1.0, Stand: 23.02.2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach- ausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

*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. Die Mortalität der Erkrankung beträgt aktuell etwa 25 %. 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-Rezeptor 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, Exemestan ggf. kombiniert mit Everolimus oder Fulvestrant. Bei prämenopausalen Patientinnen wird die zusätzliche Suppression der Ova-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rialfunktion weitergeführt.</p> <p>Bei vorangegangener adjuvanter endokriner Therapie beeinflusst die Dauer des therapiefreien Intervalls die Prognose und die Therapieauswahl: Bei langem Intervall (> 12 Monate) kommt je nach Vortherapie eine der o. g. Zweitlinientherapien in Frage. Bei kurzem therapiefreien Intervall (< 12 Monate) nach adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) eine Kombination von Exemestan mit Everolimus oder von Fulvestrant mit Tamoxifen (2). Die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lassen dies offen und empfehlen mit Hinweis auf die unsichere Datenlage eine individuelle Auswahl je nach Vortherapie und bisherigem Krankheitsverlauf (3;5).</p> <p>Bei HER2-überexprimierenden Tumoren ist zwischen einer initialen endokrinen Therapie und einer Chemotherapie jeweils in Kombination mit einer HER2-Blockade zu entscheiden.</p> <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 Retinoblastom-Proteins. Dies hat zur Folge, dass Transkriptionsfaktoren aktiv werden, welche die Zelle von der G₁- in die S-Phase befördern und somit die DNA-Replikation initiieren. Die Hemmung von CDK 4/6 führt somit zu einer Proliferationshemmung in der G₁-Phase des Zellzyklus (6;7).</p> <p>Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR+, HER2-negativen lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Aromatasehemmer	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• 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 (8).	

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. 4, 14	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib hat der G-BA folgende ZVT festgelegt.</p> <table border="1" data-bbox="277 611 1153 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 611 376 699">Frage- stel- lung</th> <th data-bbox="376 611 719 699">Indikation^a</th> <th data-bbox="719 611 1153 699">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 699 1153 759">Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 759 376 842">A1</td> <td data-bbox="376 759 719 842">postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)</td> <td data-bbox="719 759 1153 842">Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 842 376 930">A2</td> <td data-bbox="376 842 719 930">prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)</td> <td data-bbox="719 842 1153 930">Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 930 376 1385">B1</td> <td data-bbox="376 930 719 1385">postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)</td> <td data-bbox="719 930 1153 1385">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, </td> </tr> </tbody> </table>	Frage- stel- lung	Indikation ^a	ZVT ^b	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs			A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	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, 	
Frage- stel- lung	Indikation ^a	ZVT ^b															
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs																	
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind															
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Erstlinientherapie)	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion															
B1	postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	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, 															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		oder <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	
	B2	prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist (Zweit- und Folgelinientherapie)	
<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>GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			
<p>A1: Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung grundsätzlich zu <i>in der Annahme, dass eine Therapie wegen Metastasierung > 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter endokriner Therapie als Erstlinientherapie</i> gilt. Dabei ist jedoch anzumerken, dass nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen auch Fulvestrant in Betracht kommt. Die Auswahl zwischen den medikamentösen Therapieoptionen hängt ab von Art und Dauer der adjuvanten Therapie sowie vom therapiefreien Intervall nach dieser Therapie.</p>			
<p>A2: Nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen kommt auch die Kombination einer Suppression der Ovarialfunktion mit Letrozol, Anastrozol oder Fulvestrant in Betracht. Dies gilt insbesondere bei kurzem therapiefreiem Intervall.</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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.</p> <p><i>Für B1 und B2 gilt, dass auch eine Therapie wegen Metastasierung < 12 Monate unter laufender adjuvanter Therapie oder nach ihrem Abschluss als Zweitlinientherapie angesehen wird.</i></p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5, 15</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) drei seiner Studien eingeschlossen.</p> <p>PALOMA-1 ist eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Phase-I/II-Studie von Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium (9).</p> <p>PALOMA-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie von Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem HR+, HER2-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium (10).</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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Progression unter oder < 12 Monate nach initialer endokriner Therapie (11).</p> <p>Diese Studien wurden vom pU für die Bearbeitung der folgenden Teilfragestellungen herangezogen:</p> <p>Fragestellung A1 für die Kombination mit Aromatasehemmern (hier Letrozol; PALOMA-1 und -2).</p> <p>Fragestellung B1 für die Kombination mit Fulvestrant (PALOMA-3).</p> <p>Fragestellung B2 für die Kombination mit Fulvestrant (PALOMA-3).</p> <p>Für die Fragestellung A2 hat der pU keine Daten eingereicht und beansprucht für diese auch keinen Zusatznutzen für Palbociclib.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 16, S. 22–23, S. 27–29</p>	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>PALOMA-1</p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial für die Studie PALOMA-1. Da es sich um eine Phase-I/II-Studie handelt, wurden keine Daten zum Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erhoben.</p> <p>PALOMA-2</p> <p>In der PALOMA-2 Studie war der Anteil von Patientinnen mit günstigerem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) höher in der Palbociclib + Letrozol-Gruppe (ECOG-PS 0 bei 57,9 % der Patientinnen in der Palbociclib + Letrozol-Gruppe vs. 45,9 % in der Placebo + Letrozol-Gruppe).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PALOMA-3</p> <p>Zum Studieneinschluss mussten postmenopausale Patientinnen in der Studie PALOMA-3 als vorangegangene Therapie einen 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 medikamentösen 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“(12). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat 2010 einen Antrag des pU auf Erweiterung der Zulassung auch für postmenopausale Frauen bei Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer explizit negativ beschieden (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;3;5). Deshalb werden auch die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie von der AkdÄ bewertet.</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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7</p>	<p>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> <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 sind.</p> <p>Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung des IQWiG; die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie werden jedoch dargestellt.</p> <p>PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3</p> <p>Der primäre Endpunkt war in allen drei Studien das progressionsfreie Überleben (PFS). Der eigentliche patientenrelevante Endpunkt wäre das Gesamtüberleben (OS). Eine Korrelation zwischen PFS und OS ist für das metastasierte Mammakarzinom nicht erwiesen. In drei Studien konnte nicht eindeutig die Möglichkeit einer Extrapolation vom PFS auf das OS belegt werden. Berücksichtigt werden muss, dass Patientinnen mit metastasiertem HR+ Mammakarzinom mehrere Behandlungsoptionen nach Progress haben, die den Zusammenhang zwischen PFS und OS bzw. das „Post-Progression-Survival“ (PPS) beeinflussen (15).</p> <p>Der pU hat versucht mittels einer korrelationsbasierten Methodik diesen Endpunkt als Surrogat für das OS zu validieren. Das IQWiG kritisiert mehrere Fehler des pU bei dieser – methodisch prinzipiell</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquaten – Vorgehensweise, weshalb es nicht möglich war, aus dem PFS als Surrogat valide Rückschlüsse für das OS abzuleiten.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 17–23</p>	<p><u>Studiendesign</u></p> <p><u>Therapie</u></p> <p><u>PALOMA-1 und PALOMA-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib-Arm <p>Palbociclib 125 mg/Tag, oral in den Wochen 1–3 eines 28-tägigen Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag, oral. Für Palbociclib Dosisreduktion (auf 100 mg/Tag oder 75 mg/Tag) oder Unterbrechung bei Toxizität möglich; keine Dosisanpassung für Letrozol möglich (Unterbrechung war erlaubt).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol-Arm <p>Letrozol 2,5 mg/Tag, oral; keine Dosisanpassung für Letrozol möglich (Unterbrechung war erlaubt).</p> <p><u>PALOMA-3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib-Arm <p>28-Tage-Zyklen: Tag 1–21 Palbociclib oral 125 mg/Tag; Tag 22–28 keine Behandlung.</p> <p>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>	

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"> • 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><u>PALOMA-1</u></p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen antitumorösen Therapie, inakzeptablen Toxizität, gemäß Entscheidung des Arztes oder Patienten für einen Abbruch, Loss-to-Follow-up oder dem Widerruf der Einwilligungserklärung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer effektiv Median 14,1 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,2–40,9) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 7,6 (95 % CI 0,9–39,3) Monate unter Letrozol. Mittelwert 16,6 (SD 11,0) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 11,1 (SD 9,7) Monate unter Letrozol. • Beobachtungsdauer Die Nachbeobachtung erfolgte endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung. <ul style="list-style-type: none"> ○ OS: Nachbeobachtung alle zwei Monate nach Abbruch der 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, oder Loss-to-Follow-up, effektiv im Median 29,6 (95 % CI 27,9–36) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 27,9 (95 % CI 25,5–31,1) unter Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. ○ Für alle anderen Endpunkte: Keine Angaben. <p><u>PALOMA-2</u></p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen antitumorösen Therapie, inakzeptablen Toxizität, gemäß Entscheidung des Arztes oder Patienten für einen Abbruch, Loss-to-Follow-up oder dem Widerruf der Einwilligungserklärung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer effektiv <p>Median 20,3 (95 % CI 0–34,1) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 13,8 (95 % CI 0,3–35,4) Monate unter Letrozol.</p> <p>Mittelwert 17,0 (SD 8,4) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 14,0 (SD 8,9) Monate unter Letrozol.</p> • Beobachtungsdauer <p>Die Nachbeobachtung erfolgte endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OS: Nachbeobachtung alle sechs Monate nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse; effektiv Median 23,0 (95 % CI 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>22,6–23,4) Monate unter Palbociclib + Letrozol gegenüber 22,3 (95 % CI 21,9–22,9) Monate unter Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesundheitsstatus: Nachbeobachtung bis Abbruch der Behandlung. ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität: Nachbeobachtung alle sechs Monate nach Abbruch der Behandlung bis Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. ○ Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. <p><u>PALOMA-3</u></p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression, symptomatischen Verschlechterung, inakzeptablen Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer effektiv <p>In der Studie PALOMA-3 ergaben sich für die Gesamtpopulation eine mediane Behandlungsdauer von 144 Tagen mit Palbociclib (Mittelwert 151,8 Tage) und von 148 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und von 120 Tagen mit Placebo (Mittelwert 121,3 Tage) bzw. von 128 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo + Fulvestrant-Arm. Daraus ergibt sich eine mediane Dauer der Kombinationstherapie von 148 Tagen (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib + Fulvestrant-Arm und 128 Tagen (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo + Fulvestrant-Arm. Somit war die Behandlungsdauer im Placebo + Fulvestrant-Arm etwas kürzer als im Palbociclib + Fulvestrant-Arm.</p>	

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"> • Beobachtungsdauer <ul style="list-style-type: none"> ○ OS: Nachbeobachtung alle acht Wochen für das erste Jahr, danach alle 12 Wochen bis zum Tod, Studienabbruch, oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse. ○ Gesundheitsstatus: Zyklus 1–4, danach jeder zweite Zyklus und Behandlungsende. ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zyklus 1–14. ○ Nebenwirkungen: Nachbeobachtung bis 28 Tage nach Abbruch der Behandlung. 	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 29–39</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem Einschluss der im Folgenden genannten Endpunkte in die Bewertung zu.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt OS wurden vom pU nur die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 vorgelegt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Mediane Überlebenszeit: 37,5 (28,4; n. e.) Monate unter Palbociclib + Letrozol vs. 33,3 (26,4; n. e.) Monate unter Letrozol (35,7 % vs. 38,3 % der Patienten), HR 0,81 (0,49–1,35); p = 0,421.</p> <p>Ergebnisse zum Überleben aus der Studie PALOMA-2 legt der pU nicht vor, obwohl sie offenbar vorhanden sind und einem externen Data Monitoring Committee zur Verfügung gestellt wurden. Das</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG ermittelt aus Angaben im Studienbericht zu PALOMA-2 (auf Basis der Sterberaten von 21,4 % im Palbociclib + Letrozol-Arm und 17,1 % im Letrozol-Arm am letzten Datenschnitt und einer annähernd gleichen Beobachtungsdauer von ca. 23 Monaten), dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur in der Studie PALOMA-2 erhoben; es wurde der EQ-5D VAS verwendet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Änderung des Scores von Beginn bis Ende der Nachbeobachtung.</p> <p>Mittelwertdifferenz: $-0,18$ (95 % CI $-2,29$ bis $1,93$); $p = 0,869$.</p> <p><u>HRQoL</u></p> <p>Der Endpunkt HRQoL wurde nur in der Studie PALOMA-2 (und für die weiteren Fragestellungen PALOMA-3, s. u.) erhoben; es wurde der FACT-B-Score verwendet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt für die Responderanalysen wie für die Mittelwertdifferenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalysen (Verminderung um ≥ 7 Punkte): RR $1,06$ (95 % CI $0,85-1,31$); $p = 0,601$. • Mittelwertdifferenz: $-0,33$ (95 % CI $-2,63$ bis $1,98$); $p = 0,782$. <p>Auch für alle Subskalen des FACT-B-Score zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</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>Nebenwirkungen (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schwerwiegende UE (SUE) <p>Für SUE liegen nur aus der Studie PALOMA-2 verlässlich interpretierbare Daten vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Letrozol.</p> <p>Patienten mit Ereignis: 19,6 % vs. 12,6 %; HR 1,63 (95 % CI –1,06 bis 2,49); p = 0,023.</p> <p>Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Palbociclib.</p> <p>Die im Rahmen der Studie PALOMA-1 erhobenen SUE-Raten (21,7 % unter Palbociclib + Letrozol vs. 6,5 % unter Letrozol) sind nach Einschätzung des IQWiG und des pU wegen des offenen Studiendesigns und informativer Zensierung nicht interpretierbar. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung an.</p> <ul style="list-style-type: none"> schwere UE (CTCAE Grad 3–4) <p>Die im Rahmen der Studie PALOMA-1 erhobenen Daten zu schweren UE sind laut Einschätzung des IQWiG dagegen trotz gleicher Problematik (offenes Design, informative Zensierung) ausreichend interpretierbar, da sich die Effektgrößen (77,1 % vs. 20,8 %) und der Zeitpunkt des Auftretens (median 1,4 Monate vs. nicht erreicht) schwerer UE in den beiden Studienarmen sehr deutlich unterscheiden. Deshalb werden schwere UE aus PALOMA-1 und PALOMA-2 vom IQWiG auch gepoolt analysiert. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung und dem Vorgehen des IQWiG an.</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 den Endpunkt schwere UE zeigt sich sowohl für die Einzelstudien als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Letrozol. In der Gesamtschau beider Studien ergibt sich daraus für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.</p> <p>Schwere UE (gepoolte Auswertung): HR 5,49 (95 % CI 4,14–7,08); $p < 0,001$.</p> <p>Auch die Analysen für CTCAE 3 und 4 ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die sich allein auf Laborwerte beziehen, ergeben für den Endpunkt schwere UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Palbociclib.</p> <p>Schwere UE ohne Labor: HR 1,52 (95 % CI 1,16–2,00); $p = 0,002$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund von UE <p>Es zeigt sich in PALOMA-1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Abbruch der Therapie mit allen Wirkstoffen und in PALOMA-2 für den Abbruch der Therapie mit allen oder einzelnen Wirkstoffen.</p> • spezifische UE <p>Für spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Für die weiteren Fragestellungen lagen laut IQWiG keine relevanten Daten vor. Die AkdÄ folgt dieser Feststellung nicht. Aus Sicht der AkdÄ sollte die Studie PALOMA-3 ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden, und zwar um Fragestellung B1 zu beantworten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung B1 + B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen + prä-/perimenopausalen Frauen, mit Progression nach endokriner Therapie</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Die Daten für das OS sind nicht aussagekräftig, da das mediane Überleben beim Datenschnitt am 05.12.2014 noch nicht erreicht war.</p> <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 1,02; 95 % CI 0,46–2,25; p = 0,97). Aktuelle Daten zum OS werden nicht vorgelegt.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></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 <i>zugunsten</i> von Palbociclib auf (HR 0,63; 95 % CI 0,48–0,84; p = 0,0016). Es ist jedoch unklar, um was für Schmerzen es sich hierbei handelte (z. B. Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen) und wie gut diese durch die supportive Therapie beherrschbar waren. Somit ist die klinische Relevanz dieser Daten unklar. Hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Belastung durch Haarausfall bei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen mit Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen <i>zuungunsten</i> von Palbociclib auf (HR 2,43; 95 % CI 1,17–5,07; p = 0,0140). In Hinblick auf die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Symptome im Brust- bzw. im Armbereich zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand gleichen sich positive und negative Effekte aus.</p> <p><u>HRQoL</u></p> <p>Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation bei der Funktionsskala emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen <i>zugunsten</i> von Palbociclib auf (HR 0,66; 95 % CI 0,48–0,91; p = 0,0107). Hinsichtlich der Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich Effekte <i>zugunsten</i> von Palbociclib. Diese waren jedoch statistisch nicht signifikant.</p> <p>Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des p-Wertes des Log-Rank-Tests in der Gesamtpopulation bei dem Item Freude an Sex jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen <i>zuungunsten</i> von Palbociclib auf; das Konfidenzintervall des HR zeigt keinen signifikanten Effekt (HR 1,78; 95 % CI 0,99–3,21; p = 0,0496). Hinsichtlich der Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gruppen.</p> <p><u>UE</u></p> <p>Die Raten an SUE (15,4 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 18 % Placebo + Fulvestrant; HR 0,80; 95 % CI 0,51–1,24; p = 0,3181) und Therapieabbrüchen wegen UE (5,5 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 3,5 % Placebo + Fulvestrant; HR 1,55; 95 % CI 0,62–3,87; p = 0,3477) waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant.</p> <p>Die Rate an schweren UE CTCAE Grad 3–4 war zwischen den Therapiearmen stark unterschiedlich und statistisch signifikant <i>zuungunsten</i> von Palbociclib: 76,2 % Palbociclib + Fulvestrant vs. 22,7 % Placebo + Fulvestrant; HR 5,68; 95 % CI 4,05–7,98; p < 0,0001.</p> <p>Hieraus könnte sich ein höherer Schaden für Palbociclib hinsichtlich schwerer UE Grad 3–4 ableiten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10–12, S. 40–44</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen zwei für die frühe Nutzenbewertung von Palbociclib relevante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib im Sinne einer günstigen Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie OS oder Gesundheitsstatus bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UE. Das Ausmaß des höheren Schadens für den Endpunkt schwere UE ist unter Vernachlässigung der schweren UE, die allein auf pathologisch veränderten Laborwerten basieren, als gering einzustufen.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR+, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie. Ein geringerer Nutzen ist nicht auszuschließen.</p> <p>Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- und perimenopausalen Frauen</p> <p>Hierzu liegen keine relevanten Daten vor.</p> <p>Fragestellung B1 + B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen oder prä-/perimenopausalen Frauen, mit Progression nach endokriner Therapie</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. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich somit der Einschätzung des IQWiG an.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Für postmenopausale Frauen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib + Letrozol als initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol nicht belegt. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden.</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. Ein geringerer Nutzen kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Für die weiteren Fragestellungen lagen keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p>Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.</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: 20. März 2017). 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: 20. März 2017). Guidelines Breast Version 2017.1D 2017.

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (Letzter Zugriff: 20. März 2017). Version 2.2016 2016.
4. Harbeck N, Gnant M: Breast cancer. Lancet 2017; 389: 1134–1150.
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al.: 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017; 28: 16-33.
6. 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.
7. 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.
8. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Ibrance® 75/100/125 mg Hartkapseln". Stand: November 2016.
9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: 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 2015; 16: 25-35.
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1925-1936.
11. 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.
12. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Faslodex® 250 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2016.
13. European Medicines Agency (EMA): Faslodex® - Fulvestrant: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf. (Letzter Zugriff: 20. März 2017). London, 25. Oktober 2010.
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. Fischer AH-V, K., Latimer NH, C.: Extrapolation from progression-free survival to overall survival in oncology. London, Dezember 2016.