



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Datum	<< 21.März 2017 >>
Stellungnahme zu	Palbociclib (Ibrance)
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)>>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch 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.*

Sehr geehrte Damen und Herren,

im November 2016 wurde Ibrance® (Substanzname Palbociclib) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, zugelassen. (1)

Das IQWiG hat am 01.03.2017 im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln sein Gutachten zur Nutzenbewertung von Palbociclib veröffentlicht. (2)

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG), die wissenschaftliche Fachgesellschaft, der die Verbesserung der Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs ein großes Anliegen ist, hat die Nutzenbewertung von Palbociclib gemäß § 35a SGB V vom 01.03.2017 mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten zu dieser Bewertung Stellung nehmen.

Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker

Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V., Vorstand

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten: Palbociclib - 2016-12-01-D-264**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ungedeckter medizinischer Bedarf in der Indikation metastasierter Brustkrebs</b></p> <p>Mammakarzinom-Patientinnen, bei denen Metastasen diagnostiziert werden, überleben im Median nur 20 bis 28 Monate. (3,4) Eine Heilung ist daher bei den aktuell verfügbaren Therapieoptionen für diese Patientinnen nicht zu erwarten und so sterben in Deutschland jährlich etwa 18.000 Frauen an einem metastasierten Mammakarzinom. (3,5-8) Anders als beim frühen (nicht metastasierten) invasiven Mammakarzinom ist das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben von Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahren nicht angestiegen. (9) Anhand dieser Zahlen ist klar ersichtlich, dass es einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms gibt. (10)</p> <p>International wird in Leitlinien übereinstimmend die endokrine Therapie bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium als Therapie der Wahl empfohlen. (3, 5-7,11-17) Problematisch ist allerdings, dass viele Patientinnen auf die eingesetzten Wirkstoffe wie Tamoxifen und Aromataseinhibitoren initial nicht ansprechen oder im weiteren therapeutischen Verlauf nicht mehr ansprechen was auf die Entwicklung von Resistenzmechanismen zurückgeführt wird (18-21). Es werden somit neue Therapien, die diese möglichen Resistenzen möglichst lange unterbinden, benötigt. (22) Eine</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ursache für das Nicht-Ansprechen oder eine nachlassende Wirksamkeit einer endokrinen Therapie ist die anhaltende Aktivierung der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (Cyclin- Dependant Kinases 4/6, CDK4/6) und die damit assoziierte Zellzyklusprogression und Tumorerproliferation. (23-25) Palbociclib ist der erste zugelassene Inhibitor von CDK4/6, der die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins und damit die Zellzyklusprogression beim Übergang von der G1- zur S-Phase unter anderem in ER- positiven Mammakarzinomzellen hemmt. (26)</p> <p>Für die Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms stellt dies eine wertvolle neue Therapieoption dar, um in Kombination mit einer endokrinen Therapie die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie deutlich zu verlängern als auch zu steigern sowie Resistenzen beim metastasierten Mammakarzinom hinauszuzögern bzw. zu durchbrechen.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie kann die Nutzenbewertung von Palbociclib für die Behandlung von HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs durch das IQWiG aus verschiedenen Gründen, die im Folgenden näher erläutert werden, nicht nachvollziehen.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Palbociclib - 2016-12-01-D-264**

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt):
Seite 5-9, 69-70 (Dos- sier- bewer- tung A16-74	<p><b>Relevanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Denn, vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird. (6,7) Die Verlängerung des PFS bedeutet daher ein Zugewinn an Lebensqualität und wird sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen (28, 29). Für die PALOMA-3 Studie konnte eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Auswertung von Patient-Reported-Outcomes (PRO) im Palbociclib-Arm gezeigt werden. (30) Die Verzögerung der Krankheitsprogression durch eine Substanz mit guter Relation von Nutzen und Nebenwirkung bedingt zudem, dass Substanzen mit mehr Nebenwirkungen (d.h. vor allem die klassische Chemothe-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie) verzögert zum Einsatz kommen. Daher sollten beim Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Mammakarzinom zunächst endokrine Therapieoptionen über möglichst viele Linien hinweg fortgeführt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Rahmen der randomisierten, prospektiven Phase III Zulassungsstudie PALOMA-2 erreicht Palbociclib in Kombination mit Letrozol erstmals mit 24,8 Monaten ein medianes progressionsfreies Überleben von über 2 Jahren, was mit bisher verfügbaren endokrinen Therapien oder Chemotherapien nicht erreicht werden konnte. Mit einer Hazard Ratio von 0,58 (95% KI, 0.46- 0.72; p&lt;0.001) entspricht dies einer Verdopplung des PFS gegenüber dem Vergleichsarm mit Placebo+Letrozol. (27) Palbociclib wurde daher von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als „breakthrough therapy“ eingestuft. Die signifikante Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum und guter Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen Therapiefortschritt für Patientinnen mit HR+HER2- metastasiertem Mammakarzinom. Die Kombinations-Therapie mit Palbociclib ist daher mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8-9, 72-73 (Dosier- bewer- tung A16-74	<p><b>Klinische Erfahrung im Umgang mit Palbociclib &amp; Nebenwirkungsmanagement</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> In der klinischen Betrachtung zeigt sich das Profil der unerwünschten Ereignisse von Palbociclib im klinischen Versorgungsalltag und ohne klinisch relevante Wertigkeit als sehr gut handhabbar. Dies wird ebenfalls deutlich in der Einschätzung der Zulassungsbehörden betont, wonach die Hauptnebenwirkung in Laborwertveränderungen, insbesondere der Neutropenien besteht. Laborwertveränderungen sind in der onkologischen Praxis häufig zu beobachten und es besteht eine hohe Expertise in deren Management. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass die Neutropenie in der Regel nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht; es handelt sich um eine laborchemisch messbare und gut zu überwachende Nebenwirkung, nicht aber um eine für die Patientin spürbare Nebenwirkung, da nur wenige Fälle (&lt;2%) mit febriler Neutropenie oder neutropenischer Sepsis berichtet wurden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus klinischer Sicht ist der therapeutische Index einer Kombinationstherapie mit Palbociclib beim metastasierten Hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom mit einem Zusatznutzen verbunden. (31)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 70  (Dos- sier- bewer- tung A16-74	<p><b>Klinische und Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zum Einsatz einer nachfolgenden Chemotherapie“</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Therapie der Wahl in der Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2- negativen lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom stellt die endokrine Therapie dar. Dabei gilt es als Therapieziel, dass die Patientinnen möglichst lange und unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität auf eine effektive und verhältnismäßig nebenwirkungsarme Therapie eingestellt sind um das Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen Anstieg der tumorassoziierten Symptomatik aufzuhalten. (6, 7) Dies ist aus Sicht der Patientinnen von höchster Wichtigkeit und Relevanz.</p> <p>Kommt es im Therapieverlauf zu einem Krankheitsprogress und zum nachfolgenden Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, so sind im Allgemeinen deutlich stärkere Nebenwirkungen für die betroffenen Patientinnen zu erwarten als bei einer endokrinen Therapie. Die höhere Toxizität und das schlechtere Nebenwirkungsprofil einer Chemotherapie geht regelhaft mit einem ausgeprägten negativen Effekt auf den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen einher. (33, 34) So sind die in den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem durch hämatologische Toxizitäten, Stomatitis, Neuro- sowie Kardiotoxizität mit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den dadurch einhergehenden körperlichen Belastungen gekennzeichnet (35-37).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Aus Patientensicht stellt die Gabe einer Chemotherapie oftmals eine schwerwiegende Sorge und Belastung dar und ist im Rahmen der Behandlung teilweise eine schlimmere Erfahrung als die eigentliche Krebsdiagnose. (38, 39) Aus klinischer Sicht ist bei der Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen die Verlängerung der endokrinen Sequenztherapie und die Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie von hoher Relevanz und mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden. (40)</p>	
Seite 5-9 (Dossier- bewertung A16-74	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p><u>Anmerkung:</u>            Der G-BA hat bei der Festlegung der zVT (siehe Anhang 1) zwischen postmenopausalen sowie prä- /perimenopausalen Patientinnen unterschieden (41). Dieser Unterscheidung kann aus pharmakologisch-klinischer Sicht nicht gefolgt werden, da vor Behandlungsbeginn prämenopausale Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch die dauerhafte Medikation mit GnRH-Analoga, die der G-BA voraussetzt (41), aus biologischer Sicht postmenopausal werden. (42) Infolge der Einnahme der GnRH-Analoga wird die Ovarialfunktion - wie durch chirurgische Oophorektomie,</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Radioablation oder Menopause- effektiv unterdrückt und somit der Östrogenspiegel drastisch gesenkt. (43) Bei Frauen, die mit GnRH-Analoga behandelt werden, treten durch Absinken des Serumestradiols vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö auf. (44)</p> <p>Aus diesen Gründen kann eine Unterscheidung der zVT in Abhängigkeit des Menopausenstatus in der vorliegenden Situation einer Palbociclibtherapie +/- LHRH-Gabe klinisch nicht unterstützt werden.</p> <p>Weiterhin nimmt der G-BA bei vorbehandelten Patientinnen eine Aufteilung in Abhängigkeit der Erstlinienbehandlung vor. (41) Da zum Zeitpunkt der Zulassung von Fulvestrant in der Erstlinie v.a. Tamoxifen eingesetzt wurde, bezieht sich die Zulassung von Fulvestrant auch nur auf die Vortherapie mit diesen Wirkstoff. (45) Mit der Zeit wurden Aromataseinhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen und gelten mittlerweile aufgrund der Ergebnisse klinischer Studien als genauso gut bzw. besser wirksam als Tamoxifen (22, 46) und werden in der Erstlinientherapie von den endokrinen Therapien am häufigsten eingesetzt. Fulvestrant ist ein Downregulator des Östrogenrezeptor und deaktiviert ihn. Dieser Wirkmechanismus ist unabhängig von der endokri-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen Erstlinientherapie. (45, 47)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Fulvestrant kann daher aus unserer Sicht durchaus als zVT für die Population der vorbehandelten Patientinnen herangezogen werden, da es eine adäquate, wirksame endokrine Therapie darstellt und in der vorliegenden Situation alle Patientinnen mit Beginn der Palbociclibtherapie als postmenopausal anzusehen sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Limited, Fachinformation IBRANCE ® 75/100/125 mg Hartkapseln, November 2016.
2. 2017-03-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Palbociclib-D-264-2.pdf
3. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. SpringerPlus. 2014;3:535.
4. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005;104:1742-50.
5. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
6. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register- Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2017.
8. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. Current oncology (Toronto, Ont). 2015;22:S29- 42.
9. Holleccek B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. Cancer epidemiology. 2011;35:399-406.
10. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:95-100.
11. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:1871–88.
12. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32:3307-29.
13. National Institute for Health Care Excellence. Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
14. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
15. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht Nr. 224 - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Auftrag: V12-02. Version: 1.0. Stand: 20.05.2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011.

18. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18:3748-57.
19. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18:3758-67.
20. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:2101-9.
21. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14:1391-8.
22. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer treatment reviews*. 2012;39:457-65.
23. Almstedt K, Schmidt M. Targeted Therapies Overcoming Endocrine Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10:168-72.
24. Johnston SR. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107.
25. Rimawi MF, Osborne CK. Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9:133-4.
26. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11:R77.
27. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1925-36.
28. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2925-34.
29. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti- cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1547-73.
30. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. (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

31. European Medicines Agency. Assessment report: IBRANCE. 2016.
32. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. 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). *The oncologist*. 2016;21(10):1165-75
33. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014;14:929-40.
34. Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*; Leipzig. 2016.
35. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome - Nebenwirkungen der Therapie (Version 2017.1D). 2017.
36. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April. 2015.
37. Sanofi Aventis. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2016.
38. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10:95-100.
39. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC cancer*. 2015;15:554.
40. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2016;9:137-47.
41. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2016-B-141-z Palbociclib
42. Tan SH, Wolff AC. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2007;7:455-64.
43. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16:994-9.
44. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat. Stand: April. 2015.
45. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: Juli. 2016.
46. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:1285-91.
47. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs*. 2011;71:363-80.

## **Anhang 1 – zweckmäßige Vergleichstherapie (2)**

### **Anwendungsgebiet A**

1. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:
  - Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:
  - Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

### **Anwendungsgebiet B**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

1. bei postmenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:
  - Tamoxifen oder
  - Anastrozol oder
  - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder
  - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- Behandlung, oder
  - Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen Behandlung, oder
  - Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
2. bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:
  - Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.