

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.11.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-16: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	38
Tabelle 1-17: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität	39
Tabelle 1-18: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU	Europäische Union
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	US-Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration)
G1-Phase	Gap 1 Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA Synthese)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor positiv
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LLN	Unterer Grenzwert (Lower Limit of Normal)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported Outcomes)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Breast 23)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
S-Phase	Synthese Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
Adresse:	Linkstraße 10 10785 Berlin
Telefon:	+49 (0)30 55 00 55-52357
Fax:	+49 (0)30 55 00 54-52459
E-Mail:	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Limited	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Linkstrasse 10 10785 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Palbociclib
Handelsname:	IBRANCE®
ATC-Code:	L01XE33

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) ist ein zielgerichtetes small molecule und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver Inhibitor der beiden Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6). Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die Synthese der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase in Retinoblastom-positiven Zellen, besonders in luminalen Brustkrebszellen, was bei der Mehrheit der Hormonrezeptor (HR)-positiven, humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativen Mamma-karzinome der Fall ist. CDK4/6-Inhibitoren zeigen die höchste Effektivität in Tumoren die eine Genamplifizierung und Überexpression von Cyclin D1 aufweisen, wie beispielsweise Brustkrebs. Antiöstrogen Therapie vermindert die CDK und Cyclin-Komplexierung und reduziert so die Zellproliferation.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und Behandlungsstandard. Bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs sprechen jedoch initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz. Die Resistenzen beruhen häufig auf der Aktivierung von alternativen Signalwegen, die zu einem Erhalt der hohen CDK4/6-Aktivität und der damit verbundenen Tumorbeteiligung führen. Palbociclib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

inhibiert die Zellzyklusdysregulation auf der Ebene der erhöhten CDK4/6-Aktivität, ist daher auch in Zellen mit Resistenz auf eine endokrine Therapie wirksam und wirkt synergistisch mit einer antiöstrogenen Therapie.

Palbociclib als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den oral applizierten, selektiven CDK4/6-Inhibitoren, erzielt in Kombination mit Letrozol in der Erstlinienbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit 24 Monaten eine mit bisher verfügbaren endokrinen oder Chemotherapien sowohl als Mono- als auch in Kombinationstherapie nicht erreichte mediane Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Diese stellt einen klinisch relevanten, erheblichen therapeutischen Fortschritt dar, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass das aktuelle durchschnittliche Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs 2 bis 3 Jahre beträgt. Von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) wurde Palbociclib als therapeutischer Durchbruch eingestuft.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.	09.11.2016	A
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1) ^b . Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.	09.11.2016	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „(...) Die Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant plus Placebo wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet ist, oder metastasiertem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus untersucht, deren Erkrankung nach einer vorausgehenden endokrinen Therapie im Rahmen der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Behandlung fortschritt. (...)“</p> <p>HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon</p>		

Die Begriffe Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonist und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon werden im Folgenden wie im gesamten Dossier synonym verwendet.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Letrozol
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Fulvestrant

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet (AWG) A: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor

Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren für AWG A festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet „Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatase-Inhibitoren nicht geeignet sind“. Dies spiegelt die Empfehlungen aktuell gültiger nationaler wie internationaler Leitlinien zur Erstlinienbehandlung von Brustkrebs wider. Der pharmazeutische Unternehmer zieht daher die Erkenntnisse aus dem klinischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entwicklungsprogramm von Palbociclib, in dem dieses in Kombination mit Letrozol in der Erstlinienbehandlung von HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit einer Behandlung mit Letrozol in Monotherapie verglichen wurde, zur Beantwortung der Fragestellung in AWG A heran.

AWG B: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Die zVT wurde durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs folgendermaßen benannt:

„[...]“

B) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Frauen mit HR+, HER2-fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, *die eine vorangegangene Therapie erhalten haben*, ist:

B1) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist.

B2) 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.“

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für das **gesamte AWG B** eine Monotherapie mit Fulvestrant (bei prä- und perimenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem GnRH-Analogen) als zVT heran. Dies wird folgendermaßen begründet:

Fulvestrant ist gemäß Zulassung auf die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen eingeschränkt. Dennoch ist eine kombinierte Gabe von GnRH-Analoga zusammen mit Fulvestrant oder zusammen mit Aromatase-Inhibitoren konform mit aktuell gültigen Behandlungsempfehlungen. Diese Empfehlungen sind wissenschaftlich fundiert: Durch ein GnRH-Analogen wird die Funktion der Ovarien komplett blockiert. Somit entspricht die hormonelle Situation einer prämenopausalen Patientin unter GnRH-Analoga der einer postmenopausalen Patientin, es besteht biologisch kein Unterschied. Die (durch alle Behandlungsleitlinien vorgeschriebene) Begleitmedikation mit GnRH-Analoga überführt die Patientinnen somit in eine induzierte Post-Menopause; sie sind funktionell als **postmenopausal** anzusehen. Gerade auch unter Berücksichtigung des bestehenden Mangels an speziell für die Gruppe prä-/perimenopausaler Patientinnen mit Progress einer metastasierten Erkrankung nach endokriner Vorbehandlung zugelassenen therapeutischen Optionen ist es somit gerechtfertigt, die durch AWG B definierte Population nicht nach Menopausenstatus in zwei Teilpopulationen aufzuteilen.

Die durch den G-BA vorgenommene Differenzierung der zVT im Hinblick auf die Vorbehandlung der Patientinnen fußt auf den Zulassungstexten der zugelassenen endokrinen Therapieoptionen. Diese bilden allerdings, da sie auf den Einschlusskriterien der jeweils zugrundeliegenden Zulassungsstudie(n) basieren, weder den neuesten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis noch jenen der aktuellen Versorgungsrealität im AWG ab. Auch Aromatase-Inhibitoren werden mittlerweile in der Fachliteratur z. T. dem Sammelbegriff „Antiöstrogene“ zugeordnet, da sie biologisch letztlich das Gleiche bewirken wie Tamoxifen oder Toremifen. Mittlerweile werden Aromatase-Inhibitoren zunehmend auch in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-)adjuvanten Indikation eingesetzt – in der adjuvanten Situation ggf. im Rahmen einer Sequenztherapie oder auch als alleinige adjuvante endokrine Therapie und in der metastasierten Situation generell als erste Therapielinie. Die aktuellen Behandlungsempfehlungen tragen dieser veränderten Situation insofern Rechnung, als dass im Falle einer Progression zwar ein Wechsel von einer endokrinen Therapie auf eine andere empfohlen, aber gleichzeitig klargestellt wird, dass nach adjuvanter Gabe eines Aromatase-Inhibitor oder nach adjuvanter Gabe eines Tamoxifen und einem Aromatase-Inhibitor („Switch“- oder „Extended“-Therapie) für die weitere hormonelle Therapieabfolge im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

metastasierten Stadium noch keine ausreichenden klinischen Daten existieren. Unter Behandlung mit Fulvestrant kommt es zu einer weitgehenden Deaktivierung und Downregulation des Östrogenrezeptors (ER), von der gezeigt werden konnte, dass sie unabhängig von der zuvor erfolgten Vorbehandlung stattfindet. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ist es somit gerechtfertigt, den Zusatznutzen von Palbociclib im gesamten AWG B gegenüber der Therapie mit Fulvestrant abzuleiten.

Änderungen in dem der Beratung zugrunde liegenden ursprünglichen Zulassungstext machen die folgenden zusätzlichen Erläuterungen notwendig:

- In die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien PALOMA-2 und -3 wurden nur Frauen mit ER (bzw. HR-)positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, **der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet ist**. Dies entspricht der rein palliativen Behandlungsintention, welche der G-BA auch in seiner Niederschrift für das Anwendungsgebiet festgehalten hat. Für das lokal fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinom mit palliativer Behandlungsintention gelten die gleichen Leitlinienempfehlungen wie für (fern-)metastasierte Patientinnen.
- Abweichend von dem zur Beratung vorgelegten Zulassungstext erfolgt in AWG A keine klar formulierte Einschränkung mehr auf postmenopausale Patientinnen. Allerdings stellt der Zulassungstext die klare Bedingung, dass bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten kombiniert werden muss. Durch diese Maßnahme werden alle Patientinnen für die Dauer der Behandlung funktionell in die Postmenopause überführt, so dass die klinische Relevanz des Menopausenstatus vor Beginn der Therapie als untergeordnet zu bezeichnen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

AWG A: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT im AWG A nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sowie deren Meta-Analyse herangezogen. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen – mit Ausnahme der Daten zum Gesamtüberleben, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2. Der resultierende Zusatznutzen bezieht sich immer auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib in Kombination mit Letrozol mit der zVT.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Für die Studie PALOMA-1 konnte bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Palbociclib Therapie festgestellt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 0,81 [0,49; 1,35]; p=0,4210). Für die Studie PALOMA-2 sind die Daten zum OS zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht reif. Basierend auf den Resultaten der Surrogate Threshold Effect (STE)-Analyse und aufgrund der vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) ist allerdings ein relevanter Effekt zugunsten Palbociclib+Letrozol auf den Endpunkt OS zu erwarten. **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS

Im Endpunkt PFS zeigen die Resultate der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Letrozol gegenüber (Placebo+) Letrozol (HR [95%-KI]: 0,56 [0,46; 0,68]; p<0,0001). In beiden Studien war das mediane PFS im Palbociclib+Letrozol-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um ≥ 10 Monate verlängert (20,2 vs. 10,2 Monate bzw. 24,8 vs. 14,5 Monate). **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol konnte eine signifikante Verbesserung in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,94], p=0,0173) wie auch in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,95], p=0,0244) beobachtet werden. **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand Patientenberichteter Endpunkte (PRO):

Mit Ausnahme der Domäne Emotionales Wohlbefinden zeigte sich in allen FACT-G Skalen und im FACT-G Total Score ein numerischer Vorteil für Palbociclib+Letrozol, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im FACT-B Total Score sowie in der Brustkrebs-spezifischen Skala BCS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. **Zusatznutzen nicht belegt.**

Kategorie Unerwünschte Ereignisse (UE), Endpunkt Schwerwiegende UE (SUE):

In den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 traten im Palbociclib+Letrozol-Arm statistisch signifikant mehr SUE auf als im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 1,76 [1,19; 2,61]; p=0,0046).

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Insgesamt brachen im Vergleich zur zVT mehr Patienten im Palbociclib+Letrozol-Arm die Therapie aufgrund von UE ab (HR [95%-KI]: 1,97 [1,09; 3,57]; p=0,0244).

Kategorie UE, Endpunkt UE mit Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 oder 4:

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 **einschließlich Laborparameter** liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol (HR [95%-KI]: 5,49 [4,26; 7,08]; p-Wert<0,0001) vor.

Eine Analyse der UE Grad 3 oder 4 unter Ausschluss der nicht für die Patientin spürbaren Laborparameter ergab für die Studie PALOMA-2 folgende Anzahl von UE Grad 3 oder 4: 156/444 Patientinnen (35,1%) im Palbociclib-Arm und 56/222 (25,2%) im Vergleichsarm. Das HR [95%-KI] betrug 1,47 [1,08; 1,99] (p-Wert=0,0132) zuungunsten des Palbociclib+Letrozol-Armes.

Kategorie UE, Endpunkt UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse febrile Neutropenie, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Dyspnoe, Lungenembolie und Infektionen der oberen Atemwege gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den übrigen unter diesem Überbegriff zusammengefassten Endpunkten zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol: Neutropenie (HR [95%-KI]: 29,40 [16,09; 53,74]; p-Wert <0,0001), Anämie (HR [95%-KI]: 3,08 [2,01;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4,73]; p-Wert <0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 27,01 [8,51; 85,66]; p-Wert <0,0001), Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 11,29 [3,53; 36,09]; p-Wert <0,0001), Fatigue (HR [95%-KI]: 1,49 [1,15; 1,93]; p-Wert=0,0029), Stomatitis (HR [95%-KI]: 2,90 [1,67; 5,04]; p-Wert=0,0002), verminderte Leukozytenzahl (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 2,61 [1,67; 4,07]; p-Wert <0,0001), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (HR [95%-KI]: 2,20 [1,17; 4,14]; p-Wert=0,0145), Haarausfall (HR [95%-KI]: 3,47 [1,10; 10,95]; p-Wert=0,0335), verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 1,73 [1,10; 2,72]; p-Wert=0,0174), Infektionen (HR [95%-KI]: 1,82 [1,15; 2,87]; p-Wert=0,0103) und Influenza (HR [95%-KI]: 3,53 [1,23; 10,16]; p-Wert=0,0191).

Gemäß AM-NutzenV liegt im Endpunkt UE in der Gesamtschau somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen vor**. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil allerdings als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT**.

AWG B: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT in AWG B nach AM-NutzenV werden die Resultate der direkt vergleichenden Studie PALOMA-3 herangezogen. Der resultierende Zusatznutzen bezieht sich immer auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Da die Daten zum OS zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht reif sind, können keine Aussagen bezüglich dieses Endpunkts getroffen werden. Basierend auf den Resultaten der STE-Analyse und aufgrund der vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt PFS ist allerdings ein relevanter Effekt zugunsten Palbociclib+Fulvestrant auf den Endpunkt OS zu erwarten. **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS

Im Endpunkt PFS zeigen die Resultate der Studie PALOMA-3 einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI] bei 0,42 [0,32; 0,56], p<0,0001). Das mediane PFS betrug unter Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, im Vergleichsarm 3,8 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung um 5,4 Monate, also mehr als eine Verdopplung. **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Aus den Resultaten der Studie PALOMA-3 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant ableiten – sowohl in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie (HR [95%-KI]=0,41 [0,28; 0,60]; $p < 0,0001$) als auch in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie (HR [95%-KI]=0,43 [0,25; 0,74]; $p = 0,0015$).

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 zeigte in der Symptomskala Schmerz einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,84], $p = 0,0016$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug für Palbociclib+Fulvestrant 8,0 Monate gegenüber 2,8 Monaten im Vergleichsarm – eine Verlängerung um 5,2 Monate (186%). In der Skala Dyspnoe gab es ebenfalls einen numerischen, statistisch jedoch nicht signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant. In allen weiteren Skalen des EORTC-QLQ-C30 lässt sich kein Vorteil für einen der beiden Behandlungsarme erkennen.

Die Symptomskalen des EORTC-QLQ-BR23 zeigen im Punkt Belastung durch Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 2,43 [1,17; 5,07]; p -Wert 0,0140). Im Punkt Symptome im Armbereich ergibt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant. In den übrigen Punkten des EORTC-QLQ-BR23 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Resultate zur Symptomatik wiegt der Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des Faktors Schmerz schwerer. Eine Relativierung durch das anhand insgesamt sehr weniger Ereignisse dokumentierte Resultat im Punkt Belastung durch Haarausfall ist nicht zu rechtfertigen. **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 ergab in der Domäne Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,91]; p -Wert: 0,0107). In den weiteren fünf Domänen des Fragebogens gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede; bis auf die Domäne Körperliche Funktion zeigten allerdings alle einen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant. Die Auswertung des EORTC-QLQ-BR23 ergab in keiner zugehörigen Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Kategorie UE, Endpunkt SUE:

Zum Zeitpunkt des verwendeten Datenschnitts waren in der Studie PALOMA-3 nur wenige SUE aufgetreten. Im Vergleich lässt sich ein leichter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (9,6% SUE) gegenüber Placebo+Fulvestrant (14,0% SUE) feststellen; dieser liegt jedoch nur auf numerischer Ebene vor und erreicht keine statistische Signifikanz.

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts hatten lediglich 20 von 517 Patientinnen des Safety-Analysis-Sets einen Therapieabbruch aufgrund eines UE zu verzeichnen (3,9%). Es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergab sich kein statistisch signifikanter oder numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kategorie UE, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 **einschließlich Laborparameter** liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 6,19 [4,25; 9,02]; p-Wert<0,0001) vor.

Eine Analyse der UE Grad 3 oder 4 unter Ausschluss der nicht für die Patientin spürbaren Laborparameter ergab für die Studie PALOMA-3 folgende Anzahl von UE Grad 3 oder 4: 62/345 Patientinnen (18,0%) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 29/172 (16,9%) im Vergleichsarm. Das HR [95%-KI] betrug 1,04 [0,67; 1,62] (p-Wert=0,8413); somit gab es in dieser Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr.

Kategorie UE, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

In der Mehrzahl der UE von besonderem Interesse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen war das Ergebnis zum Auftreten einer Influenza – mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,69]; p-Wert: 0,0049) – sowie die Ergebnisse zu Neutropenie (HR [95%-KI]: 52,46 [16,77; 164,09]; p-Wert <0,0001), Anämie (HR [95%-KI]: 2,73 [1,62; 4,59]; p-Wert <0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 19,11 [4,69; 77,95]; p-Wert <0,0001), Thrombozytopenie (HR nicht berechenbar; RR [95%-KI]: 40,50 [2,51; 654,71]; p-Wert: 0,0091), Stomatitis (HR [95%-KI]: 5,18 [1,85; 14,49]; p-Wert: 0,0005), verminderte Leukozytenzahl (HR [95%-KI]: 10,80 [4,39; 26,58]; p-Wert <0,0001), Haarausfall (HR [95%-KI]: 2,69 [1,36; 5,30]; p-Wert: 0,0030) und Hautausschlag (HR [95%-KI]: 3,26 [1,54; 6,88]; p-Wert: 0,0010); jeweils mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Gemäß AM-NutzenV liegt im Endpunkt UE in der Gesamtschau somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** vor. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil allerdings als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT**.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	ja
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

AWG A: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und -2 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt PFS ein deutliches, statistisch signifikantes und klinisch relevantes Resultat zugunsten der Kombination Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Ein Überlebensvorteil kann aufgrund der unreifen Datenlage der eingeschlossenen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht gezeigt werden, jedoch lässt sich aus den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS aufgrund der Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten STE-Analyse ein Zusatznutzen für Palbociclib+Letrozol in der Endpunktkategorie Mortalität postulieren und ergibt einen Vorteil im Gesamtüberleben mit nicht quantifizierbarem Ausmaß. Das PFS ist allerdings nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung: es bildet zum einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar. Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und die Lebensqualität. Eine Verlängerung des PFS ist gleichbedeutend mit einem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts (und der damit verbundenen tumorassozierten Symptomatik) sowie eines Wechsels auf eine nachfolgende nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie.

Unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol konnte neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT auch eine signifikante, klinisch relevante Verbesserung in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beobachtet werden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen sowie Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen dar. Dies ist in der gegenwärtigen klinischen Praxis des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms in palliativer Intention ein primäres Therapieziel und in hohem Maße patientenrelevant.

Dem deutlichen Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib+Letrozol hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen signifikante Ergebnisse zuungunsten der Therapie bei den Unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese betreffen zum großen Teil hämatologische UE, die – mit Ausnahme der Anämie – für die Patientinnen nicht spür- oder wahrnehmbar und darüber hinaus reversibel sind. Hierzu gehören Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), sowie Untersuchungen (verminderte Leukozytenzahl, erhöhte Aspartat-Aminotransferase). Insbesondere spiegelte sich das signifikant erhöhte Auftreten von Leukopenien und Neutropenien nicht in klinischen Manifestationen im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. Febrile Neutropenien, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien häufig sind, traten in der Studie PALOMA-1 gar nicht, in der Studie PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Zudem waren die auftretenden Neutropenien reversibel, verliefen selbstlimitierend und konnten größtenteils durch Dosisreduktionen und/oder Dosisverzögerungen kontrolliert werden. In in vitro-Versuchen wurde gezeigt, dass der Grund für die reversible myelosuppressive Wirkung darin liegt, dass Palbociclib in multipotenten Vorläuferzellen im Zellzyklus den Übergang aus der G1- in die S-Phase nur blockiert, deren Funktionalität jedoch nicht beeinträchtigt. Chemotherapeutische Substanzen hingegen verursachen bleibende DNA-Schäden und apoptotischen Zelltod. Der Gebrauch an Granulocyte-colony stimulating factor zur Stimulation der Granulozyten- und Makrophagenbildung konnte in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 im jeweiligen Palbociclib+Letrozol-Arm auf etwa je 10% der Patientinnen beschränkt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu den wirklich für eine Patientin spür- oder erfahrbaren Ereignissen, die in den Studien PALOMA-1 und -2 vermehrt auftraten, gehörten UE wie Anämie, Fatigue, Stomatitis, Haarausfall und verminderter Appetit, die zum größten Teil von milder Ausprägung waren und sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren ließen. Auch die unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol gehäuft auftretenden UE aus der Systemorganklasse Infektionen waren zum größten Teil von milder Ausprägung. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Dies wird gestützt dadurch, dass sich die im Endpunkt UE beobachteten Ergebnisse zuungunsten von Palbociclib+Letrozol nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität widerspiegeln. In der Studie PALOMA-2 hatte die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol nach Auswertung der eingesetzten Fragebögen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Zusammengefasst zeigt sich in AWG A der vorliegenden Nutzenbewertung für Palbociclib in Kombination mit Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität bei zusätzlicher Gabe von Palbociclib zu Letrozol. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, welcher jedoch auf Resultaten zu Endpunkten basiert, die sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol waren. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deren Übertragbarkeit auf das Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten STE-Analyse ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.

AWG B: Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Das Gesamtbild der Nutzenbewertung im AWG B zeigt anhand der Studienergebnisse der PALOMA-3 in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung: es bildet zum einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar. Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und die Lebensqualität. Eine Verlängerung des PFS ist gleichbedeutend mit einem Hinauszögern des Krankheitsfortschritts (und der damit verbundenen tumorassoziierten Symptomatik) sowie eines Wechsels auf eine nachfolgende nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie. Dieser Aspekt wird durch die positiven Resultate zur Lebensqualität (insbesondere in der Funktionsskala Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion), die auch für diesen Endpunkt alleine die Ableitung eines (geringen) Zusatznutzens rechtfertigen, unterstützt. Darüber hinaus lässt sich aus dem Resultat zum PFS aufgrund der Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten STE-Analyse auch ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant in der Endpunktkategorie Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben) postulieren, obwohl die Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben selbst zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine statistisch valide Aussage zulassen. Hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz.

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich für die Kombination Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gegenüber Placebo+Fulvestrant. Die Gesamtbetrachtung der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und UE von besonderem Interesse ergab, dass unter Palbociclib+Fulvestrant einzelne statistisch signifikant häufiger auftretende UE aus diesen beiden Kategorien beobachtet wurden. Dies ist zum großen Teil auf signifikante Unterschiede bei nicht direkt durch die Patientin spürbaren Laborwerten (v. a. Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) zurückzuführen, die durch Dosismodifikation gut behandelbar waren. Eine *febrile* Neutropenie war in beiden Behandlungsarmen selten und trat im Verlauf der Studie bei lediglich zwei von 345 (Palbociclib+Fulvestrant) bzw. einer von 172 Patientinnen (Placebo+Fulvestrant) auf. Die übrigen Resultate zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant betrafen Ereignisse wie Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle (über 90% der aufgetretenen Fälle waren vom Schweregrad 1 oder 2) gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Besonders klinisch relevant erscheinen vor diesem Hintergrund auch die bereits erwähnten Resultate zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: hier ließ sich für die meisten Parameter ein (numerischer) Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ableiten. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Vorteile in den Morbiditätsparametern in der Studie einen deutlich größeren Einfluss auf das Wohlbefinden der Patientinnen hatten als das mitunter häufigere Auftreten von (nur teilweise auch wahrnehmbaren) unerwünschten Ereignissen.

Die separaten Resultate für die ursprünglich für die vorliegende Nutzenbewertung definierten Teilpopulationen postmenopausale Patientinnen (bzw. postmenopausale Patientinnen, welche zuvor eine endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

prä-/perimenopausale Patientinnen entsprechen weitgehend denjenigen der Gesamtpopulation; lediglich einige Effekte verlieren aufgrund der geringeren Fallzahlen an Signifikanz. Letzterer Umstand bekräftigt die Tatsache, dass die Begleitmedikation mit GnRH-Analoga die prä- und perimenopausalen Patientinnen in eine induzierte Post-Menopause überführt; sie also funktionell und klinisch als postmenopausal anzusehen sind. Auch die Subgruppenanalyse, bei der speziell die Patientinnen betrachtet wurden, die als Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation eine Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten, ergab keine relevante Effektmodifikation gegenüber der Gesamtpopulation. Dies unterstützt die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers, die zu den genannten Teilpopulationen erhaltenen Studienresultate zwar in Modul 4B ausführlich darzustellen, aber den Zusatznutzen im vorliegenden AWG B anhand der Gesamtpopulation abzuleiten und die durch den G-BA vorgegebene Differenzierung in Teilpopulationen im Hinblick auf die Ermittlung des Zusatznutzens nicht vorzunehmen.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in AWG B der vorliegenden Nutzenbewertung für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei allen (initial prä- und postmenopausalen) Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Vorteile in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, welcher jedoch auf Resultaten zu Endpunkten basiert, die sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Fulvestrant waren. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in einem erheblichen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deren Übertragbarkeit auf das Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten STE-Analyse ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und mit rund 18% die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Für ein im Jahr 2008 in Deutschland geborenes Mädchen liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit bei 7%. Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, jedoch sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Brustkrebsdiagnose liegt bei 87%, für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs ca. 21%.

Der HR-positive, HER2-negative Subtyp ist der häufigste Subtyp des Mammakarzinoms mit einem Anteil von 64,5 bis 77% der Patientinnen. Der Begriff „lokal fortgeschritten/metastasiert“ umfasst gemäß den zugelassenen AWG A und B Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung, d. h. mit einem nicht-operablen, nicht mit kurativer Intention resektablen oder durch Strahlentherapie behandelbaren Primärtumor oder Rezidiv.

Wird der Tumor rechtzeitig erkannt und gemäß der Leitlinienempfehlungen richtig behandelt, sind viele der Brustkrebsfälle dank der verbesserten Therapiemöglichkeiten heilbar. Allerdings muss trotz erfolgreicher Behandlung der Primärerkrankung – insbesondere beim HR-positiven Mammakarzinom – auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen gerechnet werden. Bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind rein palliativ: Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung in der Regel nicht möglich. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind demnach rein palliativ. Nach aktuellem Stand gilt die endokrine Therapie international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit („Goldstandard“) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs; unter der Voraussetzung gleichzeitiger Suppression der ovariellen Funktion (z. B. mittels ovarieller Ablation oder Einsatz von GnRH-Analoga) auch bei prä- und perimenopausalen Patientinnen. Die Remissionsraten bei Patientinnen, die mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, liegen bei etwa 30-40%. Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium liegt bei 3-5 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25%. Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinientherapie beträgt ca. 9-15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter. Fast die Hälfte der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen jedoch initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz. Die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom stellt demnach eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischem Bedarf dar.

IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) ist ein zielgerichtetes small molecule (447,534 Dalton) und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver Inhibitor der beiden Kinasen CDK4 und 6. Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die DNA-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase. Durch Kombination von Palbociclib mit einer endokrinen Therapie werden Resistenzen verzögert und die Wirksamkeit im Vergleich zur endokrinen Monotherapie erhöht. Palbociclib stellt damit eine innovative Behandlungsoption dar, die in der genannten Indikation die Versorgungslücke decken kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	6.273 bis 21.903
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Prä-/perimenopausale Frauen: 659 bis 2.301
		Postmenopausale Frauen: 3.983 bis 13.907
		Gesamt: 4.642 bis 16.208
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenkasse HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonisten kombiniert werden.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	erheblich	6.273 bis 21.903
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Prä-/perimenopausale Frauen mit.[.]	erheblich	659 - 2.301
		Postmenopausale Frauen mit.[.]..		3.983 - 13.907
		Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten		4.642 - 16.208
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;</p> <p>In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonisten kombiniert werden.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	66.543 €	417.425.243 €- 1.457.494.833 €
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Prä-/perimenopausale Frauen mit.[..]	43.851.942 €- 153.115.811 €
		66.543 €	
		Postmenopausale Frauen mit.[..]..	265.041.406 €- 925.415.726 €
		66.543 €	308.893.348 € 1.078.531.537 €
		66.543 €	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination gegeben wird, ist eine Addition der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Kombinationspartners angezeigt.

c: Die Summe der Jahrestherapiekosten basiert auf der Prävalenzobergrenze der Zielpopulation und stellt somit eine deutliche Überschätzung der Jahrestherapiekosten dar.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;

In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonisten kombiniert werden.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
726.318.591 €- 2.536.026.370 €

Die Angaben zu den resultierenden GKV-Kosten stellen in den Augen des pharmazeutischen Unternehmens aus formalen Gründen der Formatvorlage eine erhebliche Überschätzung der tatsächlich zu erwartenden GKV-Kosten dar. Dies hat folgende Gründe:

1. Versorgungsanteile: Auf Grund der Versorgungsdaten und der palliativen Behandlungssituation muss von einer komplexen Versorgungssituation bzw. einer patientenindividuellen Behandlungsentscheidung ausgegangen werden. Ein tatsächlich zu erwartender Versorgungsanteil mit einer Patientenpopulation von ca. 6.000 Patientinnen pro Jahr, welche tatsächliche GKV-relevante Kosten von 399.258.000 € bedeuten, sieht der pharmazeutische Unternehmer als sachdienlicher an.
2. Additionseffekt über die zwei Anwendungsgebiete: Dies wird nochmals deutlich verstärkt durch die vorgeschriebene Addition der Jahrestherapiekosten über beide Anwendungsgebiete hinweg, welche aufgrund der sich überschneidenden Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation als nicht sachgerecht anzusehen ist.
3. Zu erwartende Behandlungsdauern: Weiterhin ist davon auszugehen, dass die hier im Sinne der Vergleichbarkeit der Berechnung zugrunde gelegten Behandlungsdauern von 12 Monaten vor allem in den späteren Therapielinien (AWG B) eine Überschätzung darstellen.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	66.543 €	417.425.242 €- 1.457.494.833 €
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Prä-/perimenopausale Frauen mit.[.]	66.543 €	43.851.942 €- 153.115.811 €
		Postmenopausale Frauen mit.[.]..	66.543 €	265.041.406 €- 925.415.726 €
		Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	66.543 €	308.893.348 € 1.078.531.537 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination gegeben wird, ist eine Addition der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Kombinationspartners angezeigt.</p> <p>c: Die Summe der Jahrestherapiekosten basiert auf der Prävalenzobergrenze der Zielpopulation und stellt somit eine deutliche Überschätzung der Jahrestherapiekosten dar.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;</p> <p>In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonisten kombiniert werden.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
726.318.591 €- 2.536.026.370 €

Die Angaben zu den resultierenden GKV-Kosten stellen in den Augen des pharmazeutischen Unternehmens aus formalen Gründen der Formatvorlage eine erhebliche Überschätzung der tatsächlich zu erwartenden GKV-Kosten dar. Dies hat folgende Gründe:

1. Versorgungsanteile: Auf Grund der Versorgungsdaten und der palliativen Behandlungssituation muss von einer komplexen Versorgungssituation bzw. einer patientenindividuellen Behandlungsentscheidung ausgegangen werden. Ein tatsächlich zu erwartender Versorgungsanteil mit einer Patientenpopulation von ca. 6.000 Patientinnen pro Jahr, welche tatsächliche GKV-relevante Kosten von 399.258.000 € bedeuten, sieht der pharmazeutische Unternehmer als sachdienlicher an.
2. Additionseffekt über die zwei Anwendungsgebiete: Dies wird nochmals deutlich verstärkt durch die vorgeschriebene Addition der Jahrestherapiekosten über beide Anwendungsgebiete hinweg, welche aufgrund der sich überschneidenden Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation als nicht sachgerecht anzusehen ist.
3. Zu erwartende Behandlungsdauern: Weiterhin ist davon auszugehen, dass die hier im Sinne der Vergleichbarkeit der Berechnung zugrunde gelegten Behandlungsdauern von 12 Monaten vor allem in den späteren Therapielinien (AWG B) eine Überschätzung darstellen.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	Tamoxifen	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	133 €	837.257 € 2.923.393 €
		Letrozol		315 €	1.976.183 € 6.900.102 €
		Anastrozol		339 €	2.127.864 € 7.429.717 €
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Tamoxifen	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	135 €	88.813 € 310.106 €
				Postmenopausale Frauen mit.[.]..	133 € 136 € ^d
		Anastrozol	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	355 €	233.622 €- 815.728 €
				Postmenopausale Frauen mit.[.]..	339 €
		Fulvestrant	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	12.018 €	7.919.961 €- 27.653.763 €
				Postmenopausale Frauen mit.[.]..	12.017 €
		Letrozol	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	330 €	217.687 €- 760.089 €
				Postmenopausale Frauen mit.[.]..	315 €
		Exemestan	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	512 €	337.619 €- 1.178.848 €
				Postmenopausale Frauen mit.[.]..	497 €
		Everolimus ^b	Prä-/peri-menopausale Frauen mit.[.]	53.785 €	35.444.150 €- 123.758.710 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Postmenopausale Frauen mit.[.]..	53.785 €	214.224.659 €-747.984.518 €
		Megestrolacetat	Prä-/perimenopausale Frauen mit.[.]	5.415 €	3.568.221 €-12.458.995 €
		Medroxyprogesteronacetat	Prä-/perimenopausale Frauen mit.[.]	250 mg/Tag: 643 € 1.000 mg/Tag: 2.171 €	250 mg/Tag: 423.533 €- 1.478.830 € 1.000 mg/Tag: 1.430.603 €- 4.995.172 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Everolimus wird laut Fachinformation in Kombination mit Exemestan gegeben.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;</p> <p>In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonisten kombiniert werden.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit IBRANCE sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Hinsichtlich der Anwendungsgebiete A und B bestehen keine Unterschiede zwischen den durch die Fachinformation spezifizierten Anforderungen, außer hinsichtlich der Dosierung des jeweiligen endokrinen Kombinationswirkstoffs (Letrozol in Anwendungsgebiet A und Fulvestrant in Anwendungsgebiet B).

Die Therapie mit IBRANCE sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassung

Es wird eine Dosisanpassung von IBRANCE basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen.

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der folgenden drei Tabellen.

Tabelle 1-16: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis
Empfohlene Dosis	125 mg/Tag
Erste Dosisreduzierung	100 mg/Tag
Zweite Dosisreduzierung	75 mg/Tag*

*Bei einer erforderlichen Dosisreduzierung auf unter 75 mg/Tag ist die Behandlung abzubrechen.

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten beiden Behandlungszyklen und, sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts, ANC) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Tabelle 1-17: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis $500/\text{mm}^3$) + Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ und/oder Infektion	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0.</p> <p>a: Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p>b: ANC: Grad 1: ANC $< \text{LLN}-1.500/\text{mm}^3$; Grad 2: ANC $1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 - < 1.000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.</p> <p>ANC: Absolute Neutrophil Counts CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: Grad ≤ 1 Grad ≤ 2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Gradabstufung nach CTCAE 4.0. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion oder mit leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Anwendung von Produkten, die Johanniskraut enthalten.

Prä- und perimenopausale Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aromatase-Inhibitoren ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten zwangsläufig, wenn prä/perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitoren behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

Hämatologische Störungen

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden. Darüber hinaus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sollten die Patienten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

Gleichzeitige Behandlung mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren oder –Induktoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen. Während der Behandlung mit Palbociclib ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Vorteile und Risiken erfolgen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich sein, ist die IBRANCE-Dosis auf einmal täglich 75 mg herabzusetzen. Nach dem Absetzen des starken Inhibitors (nach 3–5 Halbwertszeiten des Inhibitors) kann die IBRANCE-Dosis auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A4-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu dem Schluss, dass für Palbociclib keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über die in der Produktinformation spezifizierten Routinemaßnahmen hinausgehen.