

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.09.2018

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	30

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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	30
Tabelle 1-17: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität	31
Tabelle 1-18: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CrCl	Kreatinin Clearance (Creatinine Clearance)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
EQ-5D	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (European Quality of Life-5 Dimensions)
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-positiv/-negativ	Hormonrezeptor-positiv/-negativ
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)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported Outcomes)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Breast 23)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
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 Europe MA EEIG
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 Europe MA EEIG	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	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)

Palbociclib (IBRANCE®) ist ein zielgerichteter, niedermolekularer, reversibler, oral applizierbarer und hoch selektiver Inhibitor der beiden Zyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (Cyclin-dependent kinase, CDK). Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die Synthese der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Hyperproliferation von Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase. CDK4/6-Inhibitoren zeigen die höchste Effektivität in Tumoren, die eine Genamplifizierung und Überexpression von Zyklin D1 aufweisen, wie beispielsweise Brustkrebs. Antiöstrogentherapie vermindert die CDK- und Zyklin-Komplexierung und reduziert so die Zellproliferation.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem (HR-positivem), humanem epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl. 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 bei Erhalt einer hohen CDK4/6-Aktivität und dem damit verbundenen Tumorwachstum. Palbociclib 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. Präklinische Daten zeigen, dass Palbociclib neben dem durch CDK4/6-Inhibierung vermittelten Wachstumsstillstand auch eine Proteasom-Aktivierung bewirkt, die zu einem Zustand zellulärer Seneszenz führt.

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)

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) positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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
a: Angabe „A“ bis „Z“. 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. (...)“ HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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
HR -positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon	

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	
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-positiv: Hormonrezeptor-positiv; 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)

Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18.05.2017 im Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib von 2016/2017 wurde für die Anwendungsgebiete A und B (01.03.2019 bzw. 01.10.2018) befristet. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet B, für das die Frist am 01.10.2018 abläuft.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs folgendermaßen benannt:

„[...]“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Frauen, **die zuvor eine endokrine Therapie erhielten**, lautet:

B1) für **postmenopausale** 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 Aromatase-Inhibitor gekommen ist.

B2) für **prä- und perimenopausale** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 Anwendungsgebiet ab. Aromatase-Inhibitoren bewirken biologisch das Gleiche wie Tamoxifen oder Toremifen und werden meistens in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-)adjuvanten Indikation eingesetzt.

Fulvestrant entfaltet seine antiproliferative Wirkung vor allem durch kompetitive antagonistische Bindung an den Östrogenrezeptor. Es kommt unabhängig von einer zuvor erfolgten Vorbehandlung zu einer weitgehenden Deaktivierung und Herunterregulierung des Östrogenrezeptors.

Der G-BA sah auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib von 2016/2017 Fulvestrant nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Unter Berücksichtigung *„der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren“*, die den Stellenwert von Fulvestrant in der Versorgungsrealität in der Therapiesituation nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren hervorgehoben hatten und nach denen Fulvestrant eine geeignete und regelhafte Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt, sah der G-BA jedoch *„einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie PALOMA-3 in seine Entscheidungsfindung einzubeziehen“*.

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers erscheint es somit gerechtfertigt, zur Beantwortung der Fragestellung im Teilanwendungsgebiet B1 die Resultate zur Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen im Vergleich mit einer Fulvestrant-Monotherapie darzustellen.

Fulvestrant ist gemäß Zulassung auf die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen eingeschränkt. Dennoch ist eine kombinierte Gabe von GnRH-Analoga mit Fulvestrant oder Aromatase-Inhibitoren konform mit aktuell gültigen Behandlungsempfehlungen. Die (durch alle Behandlungsleitlinien vorgeschriebene) Begleitmedikation mit GnRH-Analoga überführt die prämenopausalen Patientinnen in eine induzierte Postmenopause. Fulvestrant in Kombination mit GnRH-Analoga stellt somit für die Population der prämenopausalen Patientinnen eine adäquate endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

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)

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

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Die finale Analyse zeigt für postmenopausale Patientinnen eine signifikante Verlängerung des OS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant um 7,7 Monate (HR [95%- KI]; p-Wert: 0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335). **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt. **Zusatznutzen nicht belegt.**

Kategorie Morbidität, Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Endpunkt PFS zeigen sich in der Studie PALOMA-3 signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant, sowohl in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95% KI]; p-Wert: 0,41 [0,30; 0,56]; <0,0001) als auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,23; 0,85]; 0,0123). **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (postmenopausale Patientinnen) bzw. **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** (prä-/perimenopausale Patientinnen).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt sowohl in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,71 [0,56; 0,89]; 0,0030) als auch in der Population der prä-/perimenopausale Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022) signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** (post- und prä-/perimenopausale Patientinnen).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand Patientenberichteter Endpunkte (PRO):

Die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der visuellen Analogskala des EQ-5D und des EORTC QLQ-BR23 zeigen keine signifikanten und zugleich fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt bei postmenopausalen Patientinnen in der Symptomskala Schmerz einen signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI] 0,63 [0,48; 0,84]; p=0,0015). Die geschätzte mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 9,6 Monate gegenüber 2,8 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm. **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik um 5,4 Monate unter Palbociclib+Fulvestrant sowie ein numerischer Effekt gleicher Größe im HR, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI] 0,58 [0,32; 1,05]; p=0,0851). **Zusatznutzen nicht belegt.**

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 zeigt sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen in keiner der Skalen signifikante Unterschiede, jedoch insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen bei der Skala Emotionale Funktion deutliche numerische Vorteile der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Die Resultate des brustkrebspezifischen Fragenmoduls EORTC QLQ-BR23 zeigen für keine der beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. **Zusatznutzen nicht belegt.**

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

Sowohl bei post- als auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen traten in beiden Studienarmen bei etwa 20% der Patientinnen SUE auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Anbetracht der längeren Behandlungszeit mit Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant spricht dies für die gute Verträglichkeit von Palbociclib.

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Therapieabbrüche aufgrund UE traten insgesamt wenige ($\leq 7\%$) auf. Unabhängig von der Operationalisierung des Therapieabbruchs (Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant) zeigen sich in den Ereigniszeitanalysen in keiner der beiden Populationen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kategorie UE, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3*

UE mit Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 traten in beiden betrachteten Populationen häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib+Fulvestrant auf. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95 %-KI]; p-Wert: postmenopausale Patientinnen 4,54 [3,22; 6,41]; $<0,0001$; prä-/perimenopausale Patientinnen 5,90 [2,91; 11,95]; $<0,0001$).

Kategorie UE, Endpunkt Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT)

Bei detaillierter Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene signifikante und zugleich fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie in der SOC Untersuchungen. In keiner der zahlreichen weiteren SOC oder PT bestehen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant ist nicht ersichtlich.

Kategorie UE, Endpunkt Häufige UE jeglichen CTCAE Grades nach SOC und PT

Bei Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich signifikante und fazitrelevante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in folgenden SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Untersuchungen. Auf PT-Ebene zeigen sich signifikante und zugleich fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei den Laborparametern Anämie (nur bei postmenopausalen Patientinnen), Leukopenie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt. Ursächlich für den signifikanten Behandlungsunterschied in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind in erster Linie UE mit dem CTCAE Grad 1; schwerwiegendere Fälle, wie sie hingegen unter Chemotherapie oftmals auftreten, traten äußerst selten auf. In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen. In keiner der zahlreichen weiteren SOC oder PT bestehen statistisch signifikante oder fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Kategorie UE, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Bei den in der Studie PALOMA-3 präspezifizierten UE von besonderem Interesse zeigen sich in keiner der beiden betrachteten Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie UE:

In den Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das statistisch signifikante Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist zu sehr hohem Anteil auf die durch die Patientin in der Regel nicht wahrnehmbaren Labor-/Blutwerte zurückzuführen, die durch transiente Dosisanpassungen überwiegend gut handhabbar sind. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt im Endpunkt UE in der Gesamtschau somit für beide Populationen 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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
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-positiv: Hormonrezeptor-positiv; 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Bewertung des Gesamtbildes des Zusatznutzens ist zu allererst der - zuvor bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in diesem Ausmaß noch nie nachgewiesene - signifikante Überlebensvorteil von 7,7 Monaten für postmenopausale Patientinnen unter der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 hervorzuheben. Dies stellt in Anbetracht der bisher schlechten Prognose für Patientinnen mit endokrin vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs eine moderate Verlängerung des OS und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. In der Gesamtpopulation ist ein Gewinn an Gesamtüberleben von 6,9 Monaten zu beobachten, der allerdings nicht signifikant ist.

Zudem zeigen die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen. Hinzu kommt ein signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz bei postmenopausalen Patientinnen.

Dem gegenüber stehen signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei den UE. Diese betreffen jedoch zum großen Teil nicht direkt durch die Patientin spürbare Blutwerte (v. a. Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt mit Hilfe des in der Fachinformation vorgesehen Dosismanagements kontrollieren lassen. Das in der Studie angewendete Therapiemanagement wird auch in der Versorgungspraxis weitestgehend umgesetzt.

Hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant ermöglicht es somit, eine gute Lebensqualität der Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation zu bewahren.

Insgesamt ergibt sich für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, aus der Verlängerung des OS eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Zudem stellt die signifikante und klinisch relevante deutliche Verlängerung des PFS einen erheblichen Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen und einen beträchtlichen Zusatznutzen für prä-/perimenopausale Patientinnen dar. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie in einem beträchtlichen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant in beiden Populationen.

Die deutliche Verlängerung des OS sowie die Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein für postmenopausale Patientinnen die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des PFS ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse somit für **postmenopausale Patientinnen** ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Für **prä-/perimenopausale** Patientinnen ergibt sich auf Basis der Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und im PFS ein **beträchtlicher 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 72.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2018 ist der Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Brustkrebs ist zudem die häufigste Todesursache bei deutschen Frauen. Der Anteil an der tumorbedingten Letalität beträgt 17,4%. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. 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 beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate wird derzeit vom Tumorzentrum München bei Patientinnen mit einer Metastase als erster Progression mit 19,7% angegeben.

Der HR-positive, HER2-negative Subtyp ist der häufigste Subtyp beim metastasierten Mammakarzinom mit einem Anteil von 64,5% der Patientinnen. Der Begriff „lokal fortgeschritten/metastasiert“ umfasst gemäß des Anwendungsgebiets 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)

Wie bereits beschrieben ist lokal fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten in der Regel nicht dauerhaft heilbar. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind rein palliativ. Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl; 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 20-30%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach initialer Diagnose des metastasierten Brustkrebs liegt bei 25,8%. 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 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 benötigt daher dringend weitere Therapieoptionen.

Palbociclib (IBRANCE®) ist ein zielgerichteter, niedermolekularer, 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. Ein weiterer Wirkmechanismus, der durch Proteasom-Aktivierung vermittelt wird, ist die Induktion eines Zustands zellulärer Seneszenz. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
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: 1.218 bis 5.290
		Postmenopausale Frauen: 5.740 bis 24.940
		Gesamt: 6.958 bis 30.230
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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			
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[..]	beträchtlich	1.218 bis 5.290
		Postmenopausale Frauen mit[..]	erheblich	5.740 bis 24.940
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte 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)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b 1. Jahr/Folgejahre	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c 1. Jahr/Folgejahre
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
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[..] 35.634,42 €/ 35.632,22 €	43.402.723,56 €- 188.506.081,80 €/ 43.400.043,96 €- 188.494.443,80 €
		Postmenopausale Frauen mit[..] 35.634,42 €/ 35.632,22 €	204.541.570,80 €- 888.722.434,80 €/ 204.528.942,80 €- 888.667.566,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination gegeben wird, ist eine Addition der Jahrestherapiekosten mit Fulvestrant 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-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1. Jahr/Folgejahre
247,944,294.36 € - 1,077,228,516.60 €/
247,928,986.76 € - 1,077,162,010.60 €

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. Diese sind:

1. Versorgungsanteile: Auf Grund der Versorgungsdaten und der palliativen Behandlungssituation muss von einer komplexen Versorgungssituation bzw. einer patientenindividuellen Behandlungsentscheidung ausgegangen werden. Einen tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteil mit einer Patientenpopulation von ca. 6.000 Patientinnen pro Jahr über beide Anwendungsgebiete (A und B) hinweg, sieht der pharmazeutische Unternehmer als sachdienlicher an.
2. 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 in Anwendungsgebiet B eine Überschätzung darstellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 1. Jahr/ Folgejahre	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro 1. Jahr/Folgejahre
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
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[..]	35.634,42 €/ 35.632,22 €	43.402.723,56 €- 188.506.081,80 € ^c / 43.400.043,96 €- 188.494.443,80 € ^c
		Postmenopausale Frauen mit[..]	35.634,42 €/ 35.632,22 €	204.541.570,80 €- 888.722.434,80 € ^c / 204.528.942,80 €- 888.667.566,80 € ^c
		Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	35.634,42 €/ 35.632,22 €	247.944.294,36 € - 1.077.228.516,60 € ^c / 247,928,986.76 € - 1,077,162,010.60 € ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination gegeben wird, ist eine Addition der Jahrestherapiekosten mit Fulvestrant 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-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro 1. Jahr/Folgejahre
247.944.294,36 € - 1.077.228.516,60 €/
247,928,986.76 € - 1,077,162,010.60 €

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. Einen tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteil mit einer Patientenpopulation von ca. 6.000 Patientinnen pro Jahr über beide Anwendungsgebiete (A und B) hinweg, sieht der pharmazeutische Unternehmer als sachdienlicher an.
2. 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 in Anwendungsgebiet B eine Überschätzung darstellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 1.Jahr/ Folgejahre ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro 1.Jahr/ Folgejahre ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Tamoxifen ^c	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	135,36 €- 178,98 €/ 105,51 €- 149,13 €	164.873,35 €- 946.812,14 €/ 128.516,05 €- 788.905,64 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	134,06 €- 180,13 €/ 105,51 €- 149,13 €	769.527,36 €- 4.492.479,61 €/ 605.650,36 €- 3.719.339,61 €
		Anastrozol	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	314,92 €/ 299,62 €	383.578,14 €- 1.665.951,05 €/ 364.942,74 €- 1.585.014,05 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	299,62 €	1.719.845,11 €- 7.472.637,11 €
		Fulvestrant	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	9.891,31 €/ 9.130,54 €	12.047.615,58 €- 52.325.029,90 €/ 11.120.997,72 €- 48.300.556,60 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	9.890,01 €/ 9.129,24 €	56.768.657,40 €- 246.656.849,40 €/ 52.401.837,60 €- 227.683.245,60 €
		Letrozol	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	297,13 €/281,83 €	361.905,36 €- 1.571.822,11 €/ 343.269,96 €- 1.490.885,11 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	281,83 €	1.617.708,98 €- 7.028.860,98 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro 1.Jahr/ Folgejahre ^b	Jahrestherapienkosten GKV insgesamt in Euro 1.Jahr/ Folgejahre ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	Exemestan	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	501,17 €/485,87 €	610.419,99 €-2.651.167,26 €/591.784,59 €-2.570.230,26 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	485,87 €	2.788.869,88 €-12.117.493,88 €
		Everolimus ^d	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	54.749,28 €/54.747,98 €	66.684.625,75 €-289.623.702,96 €/66.683.042,35 €-289.616.825,96 €
			Postmenopausale Frauen mit[..]	54.747,98 €	314.253.417,96 €-1.365.414.676,62 €
		Megestrolacetat	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	5.414,60 €/5.413,30 €	6.594.982,80 €-28.643.234 €/6.593.399,40 €-28.636.357 €
		Medroxyprogesteronacetat ^c	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	640,69 €-2.339,69 €/639,39 €-2.338,39 €	780.362,86 €-12.376.981,26 €/778.779,46 €-12.370.104,26 €
		Goserelin	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	2.292,29 €/2.290,99 €	2.792.009,22 €-12.126.214,10 €/2.790.425,82 €-12.119.337,10 €
		Leuprorelin	Prä-/perimenopausale Frauen mit[..]	1.893,66 €/1.892,36 €	2.306.477,88 €-10.017.461,40 €/2.304.894,48 €-10.010.584,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Bei Angabe nur eines Wertes unterscheiden sich die Jahrestherapienkosten im 1. Jahr und den Folgejahren nicht.

c: Die Spanne bei Tamoxifen und Medroxyprogesteronacetat (MPA) ergibt sich aus der Spanne der möglichen Tagesdosis von 20-40 mg bzw. 250-1.000 mg.

d: Everolimus wird laut Fachinformation in Kombination mit Exemestan gegeben.

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

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

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.

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 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bis zum Wiedererreichen von Grad ≤ 2 und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>15. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis $500/\text{mm}^3$) + Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ und/oder Infektion	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren 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 $1.000 \leq 1.500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 \leq 1.000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.</p> <p>ANC: Gesamt-Neutrophilenzahlen; 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Anpassung der IBRANCE-Dosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 75 mg IBRANCE (3/1 Schema, siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 mL/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IBRANCE bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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-Inhibitor behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

Kritische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist IBRANCE mit Vorsicht zu dosieren, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE mit Vorsicht zu dosieren, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Behandlung mit Cytochrom P450, Isoform 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Partner

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

Lactose

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.