

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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: 29.06.2022

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	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	50
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	53
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	54
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	55
Tabelle 1-14: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	57
Tabelle 1-15: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität	58
Tabelle 1-16: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht hämatologische Toxizität	59

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)
BCS	Breast Cancer Subscale
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G1-Phase	Gap1-Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LLN	Lower Limit of Normal (unterer Grenzwert)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-REALITY X	Palbociclib REALworld first-Line comparative effectiveness study eXtended
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
S-Phase	Synthese-Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Palbociclib
Handelsname:	IBRANCE®
ATC-Code:	L01XE33
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37539
Pharmazentralnummer (PZN)*	16016204 (75 mg, 21 Filmtabletten, Blisterpackung) 16016173 (100 mg, 21 Filmtabletten, Blisterpackung) 16016196 (125 mg, 21 Filmtabletten, Blisterpackung)
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	I111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060
*11670057, 11670086 und 11670092 werden in Deutschland nicht mehr vermarktet ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; ICD: International Classification of Diseases; ID: Identität; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: 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 epidermalen 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	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen 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)^a.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>	09.11.2016
<p>a: 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-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</p>	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Letrozol
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>		

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

Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 14. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-270) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die initiale endokrine Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs lautet:

- Anastrozol

oder

- Letrozol

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Dies spiegelt die Empfehlungen aktuell gültiger nationaler wie internationaler Leitlinien zur Erstlinienbehandlung von Brustkrebs wider. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht daher die Erkenntnisse aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Palbociclib, in dem dieses in Kombination mit Letrozol in der Erstlinienbehandlung von HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer Behandlung mit Letrozol in Monotherapie verglichen wurde, zur Beantwortung der Fragestellung in Anwendungsgebiet (AWG) A heran.

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 + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol im AWG A nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 sowie die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien herangezogen. Das Studiendesign, die Studienpopulationen sowie die Operationalisierungen der patientenrelevanten Endpunkte sind in den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden um die Aussagekraft gegenüber der Einzelstudien zu erhöhen.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4. Im Falle vorliegender Heterogenität werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Der resultierende Zusatznutzen bezieht sich immer auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib + Letrozol mit der zVT Letrozol.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Gesamtüberleben			
Meta-Analyse ¹	Gesamtüberleben	0,95 [0,80; 1,13]; 0,5889 Interaktionstest: 0,9876	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Progressionsfreies Überleben			
Meta-Analyse ¹	Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,61 [0,52; 0,71]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,2666	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie			
Meta-Analyse ¹	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,73 [0,63; 0,85]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9888	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der EQ-5D VAS			
Meta-Analyse ¹	EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	0,95 [0,79; 1,14]; 0,6084 Interaktionstest: 0,9886	Kein Zusatznutzen
	EQ-5D VAS Verschlechterung um $\geq 15\%$	0,88 [0,70; 1,10]; 0,2679 Interaktionstest: 0,2150	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B			
Meta-Analyse ¹	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	1,10 [0,93; 1,30]; 0,2410 Interaktionstest: 0,5871	Kein Zusatznutzen
	FACT-B Gesamtscore Verschlechterung um $\geq 15\%$	0,92 [0,71; 1,20]; 0,5542 Interaktionstest: 0,6408	
Meta-Analyse ¹	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,85; 1,17]; 0,9944 Interaktionstest: 0,8667	Kein Zusatznutzen
	FACT-G Gesamtscore Verschlechterung um $\geq 15\%$	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4380 Interaktionstest: 0,8912	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,14 [0,96; 1,35]; 0,1205 Interaktionstest: 0,3713	Kein Zusatznutzen
	Breast Cancer Subscale (BCS) Verschlechterung um $\geq 15\%$	1,07 [0,84; 1,37]; 0,5817 Interaktionstest: 0,3582	
Meta-Analyse ¹	TOI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	1,00 [0,84; 1,18]; 0,9816 Interaktionstest: 0,5112	Kein Zusatznutzen
	TOI Verschlechterung um $\geq 15\%$	1,04 [0,81; 1,34]; 0,7505 Interaktionstest: 0,7322	
Meta-Analyse ¹	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,91 [0,78; 1,07]; 0,2789 Interaktionstest: 0,8478	Kein Zusatznutzen
	Körperliches Wohlbefinden Verschlechterung um $\geq 15\%$	1,07 [0,87; 1,31]; 0,5459 Interaktionstest: 0,9850	
Meta-Analyse ¹	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,85 [0,72; 0,99]; 0,0395 Interaktionstest: 0,6939	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
	Soziales/familiäres Wohlbefinden Verschlechterung um $\geq 15\%$	0,85 [0,71; 1,03]; 0,0994 Interaktionstest: 0,6984	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Emotionales Wohlbefinden Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,01 [0,85; 1,19]; 0,9156 Interaktionstest: 0,9683	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Emotionales Wohlbefinden Verslechterung um $\geq 15\%$	0,90 [0,74; 1,11]; 0,3384 Interaktionstest: 0,5518	
Meta- Analyse ¹	Funktionales Wohlbefinden Verslechterung um ≥ 2 Punkte	0,89 [0,76; 1,04]; 0,1481 Interaktionstest: 0,7814	Kein Zusatznutzen
	Funktionales Wohlbefinden Verslechterung um $\geq 15\%$	0,97 [0,79; 1,18]; 0,7590 Interaktionstest: 0,9165	
Unerwünschte Ereignisse			
PALOMA-2	UE aller Grade	1,50 [1,26; 1,77]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		4,12 [3,09; 5,49]; < 0,0001	
Meta- Analyse ¹	Schwerwiegende UE (SUE)	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0611 Interaktionstest: 0,7642	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	4,65 [3,59; 6,03]; < 0,0001	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4		11,29 [7,73; 16,47]; < 0,0001	
Meta- Analyse ¹	UE, die zum Abbruch der Kombitherapie führten	1,45 [0,81; 2,62]; 0,2111 Interaktionstest: 0,2308	Kein Zusatznutzen
Meta- Analyse ¹	UE, die zum Tod führten	1,31 [0,54; 3,18]; 0,5525 Interaktionstest: 0,6916	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Meta-Analyse ¹	AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	Hinweis für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Schwerwiegende AESI: Febrile Neutropenie	RR: 5,41 [0,65; 45,30]; 0,1196 Interaktionstest: NE	
Meta-Analyse ¹	Schwere AESI: Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	AESI: Erkrankung der Linse	1,34 [0,87; 2,06]; 0,1817 Interaktionstest: 0,4496	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Erkrankung der Linse	0,69 [0,07; 6,96]; 0,7547	
PALOMA-2	Schwere AESI: Erkrankung der Linse	2,10 [0,25; 17,74]; 0,4860	
Meta-Analyse ¹	AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	1,17 [0,31; 4,45]; 0,8137 Interaktionstest: 0,9915	Kein Zusatznutzen
	Schwerwiegende AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 3,51 [0,18; 67,61]; 0,4058 Interaktionstest: NE	
	Schwere AESI: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 1,50 [0,06; 36,76]; 0,8026 Interaktionstest: NE	
Meta-Analyse ¹	AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	1,37 [0,84; 2,24]; 0,2090 Interaktionstest: 0,3031	Kein Zusatznutzen
PALOMA-2	Schwerwiegende AESI: Torsade de pointes/QT- Verlängerung	0,66 [0,12; 3,61]; 0,6292	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Schwere AESI: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	0,93 [0,36; 2,41]; 0,8860 Interaktionstest: 0,3200	
<p>Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4</p> <p>1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.</p> <p>2: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BCS: Breast Cancer Sub Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nach SOC und PT

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7,56 [5,79; 9,89]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4360	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Anämie	2,36 [1,51; 3,69]; 0,0001	
PALOMA-4	Anämie	5,65 [3,11; 10,26]; < 0,0001	
Meta-Analyse ¹	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
PALOMA-2	Neutropenie	30,58 [15,15; 61,73]; < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
PALOMA-4	Neutropenie	7,79 [4,23; 14,35]; < 0,0001	
Meta-Analyse ¹	Leukopenie	11,90 [6,26; 22,60]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,0766	
Meta-Analyse ¹	Thrombozytopenie	12,40 [4,53; 33,94]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9796	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28,77 [15,33; 53,99]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9210	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Anämie	2,66 [1,18; 6,02]; 0,0148 Interaktionstest: 0,6396	
Meta-Analyse ¹	Neutropenie	128,31 [31,94; 515,45]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9688	
Meta-Analyse ¹	Febrile Neutropenie	RR: 9,84 [1,29; 74,98]; 0,0274 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	Leukopenie	RR: 53,55 [7,45; 384,66]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse ¹	Thrombozytopenie	RR: 7,32 [0,94; 57,16]; 0,0575 Interaktionstest: NE	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 7,35 [0,89; 60,70]; 0,0641 Interaktionstest: 0,9996	Kein Zusatznutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
PALOMA-2	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,46 [1,16; 1,83]; 0,0011	Hinweis für geringeren Nutzen
PALOMA-4	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,92 [0,63; 1,36]; 0,6856	
Meta-Analyse ¹	Konjunktivitis	1,26 [0,52; 3,03]; 0,6120 Interaktionstest: 0,7164	
Meta-Analyse ¹	Zystitis	0,97 [0,38; 2,49]; 0,9540 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse ¹	Gastroenteritis	1,78 [0,60; 5,29]; 0,2954 Interaktionstest: 0,9889	
Meta-Analyse ¹	Gingivitis	1,45 [0,51; 4,13]; 0,4787 Interaktionstest: 0,0741	
Meta-Analyse ¹	Bronchitis	1,33 [0,62; 2,83]; 0,4638 Interaktionstest: 0,6109	
Meta-Analyse ¹	Zellulitis	1,02 [0,35; 2,93]; 0,9758 Interaktionstest: 0,9040	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Herpes zoster	0,75 [0,34; 1,65]; 0,4665 Interaktionstest: 0,2160	
Meta-Analyse ¹	Grippe	1,72 [0,81; 3,67]; 0,1550 Interaktionstest: 0,5615	
Meta-Analyse ¹	Infektion der unteren Atemwege	2,70 [0,61; 11,86]; 0,1723 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse ¹	Nasopharyngitis	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1012 Interaktionstest: 0,5492	
Meta-Analyse ¹	Oraler Herpes	4,56 [1,39; 14,94]; 0,0058 Interaktionstest: 0,9994	
Meta-Analyse ¹	Pharyngitis	1,15 [0,43; 3,03]; 0,7828 Interaktionstest: 0,0657	
Meta-Analyse ¹	Pneumonie	1,11 [0,52; 2,37]; 0,7805 Interaktionstest: 0,6724	
Meta-Analyse ¹	Atemwegsinfektion	1,15 [0,36; 3,67]; 0,8183 Interaktionstest: 0,8126	
Meta-Analyse ¹	Sinusitis	1,17 [0,57; 2,40]; 0,6748 Interaktionstest: 0,9859	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Hautinfektion	1,98 [0,56; 7,03]; 0,2805 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse ¹	Zahninfektion	0,87 [0,31; 2,47]; 0,7938 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	Infektion der oberen Atemwege	1,00 [0,70; 1,43]; 0,9836 Interaktionstest: 0,3391	
Meta-Analyse ¹	Harnwegsinfektion	1,46 [0,92; 2,32]; 0,1099 Interaktionstest: 0,9096	
Meta-Analyse ¹	Virusinfektion der Atemwege	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9976	
Meta-Analyse ¹	Rhinitis	RR: 11,64 [1,49; 90,82]; 0,0192 Interaktionstest: 0,9996	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,87 [0,48; 1,59]; 0,6597 Interaktionstest: 0,6988	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,18 [0,68; 2,06]; 0,5483 Interaktionstest: 0,2137	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,02 [0,80; 1,29]; 0,8891 Interaktionstest: 0,4199	Beleg für geringen Zusatznutzen
PALOMA-2	Hyperglykämie	0,33 [0,13; 0,80]; 0,0106	
PALOMA-4	Hyperglykämie	1,32 [0,60; 2,92]; 0,4895	
Meta-Analyse ¹	Appetit vermindert	1,58 [1,04; 2,41]; 0,0324 Interaktionstest: 0,1506	
Meta-Analyse ¹	Dehydratation	2,68 [0,61; 11,84]; 0,1764 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse ¹	Hyperkalzämie	0,42 [0,17; 1,02]; 0,0487 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse ¹	Hypercholesterinämie	0,47 [0,20; 1,12]; 0,0840 Interaktionstest: 0,1260	
Meta-Analyse ¹	Hyperkaliämie	1,27 [0,49; 3,26]; 0,6253 Interaktionstest: 0,9885	
Meta-Analyse ¹	Hyperurikämie	2,17 [0,68; 6,91]; 0,1780 Interaktionstest: 0,9931	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Hypalbuminämie	1,92 [0,61; 6,03]; 0,2579 Interaktionstest: 0,9908	
Meta-Analyse ¹	Hypokalzämie	0,98 [0,53; 1,81]; 0,9432 Interaktionstest: 0,6666	
Meta-Analyse ¹	Hypokaliämie	1,36 [0,79; 2,34]; 0,2680 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse ¹	Hypomagnesiämie	1,50 [0,60; 3,77]; 0,3807 Interaktionstest: 0,7186	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,14 [0,60; 2,18]; 0,6899 Interaktionstest: 0,8740	Kein Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Untersuchungen	2,37 [1,97; 2,86]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4269	Beleg für geringeren Nutzen
PALOMA-2	Alaninaminotransferase erhöht	2,01 [1,11; 3,66]; 0,0195	
PALOMA-4	Alaninaminotransferase erhöht	0,88 [0,61; 1,28]; 0,5038	
Meta-Analyse ¹	Aspartataminotransferase erhöht	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1127 Interaktionstest: 0,1617	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Bilirubin konjugiert erhöht	1,62 [0,63; 4,17]; 0,3162 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse ¹	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,59 [0,34; 1,05]; 0,0723 Interaktionstest: 0,7483	
Meta-Analyse ¹	Bilirubin im Blut erhöht	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1472 Interaktionstest: 0,4207	
Meta-Analyse ¹	Kreatinin im Blut erhöht	2,08 [1,03; 4,17]; 0,0362 Interaktionstest: 0,2476	
Meta-Analyse ¹	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1,63 [0,69; 3,83]; 0,2565 Interaktionstest: 0,9891	
Meta-Analyse ¹	Blutharnstoff erhöht	0,91 [0,28; 2,99]; 0,8795 Interaktionstest: 0,9920	
Meta-Analyse ¹	Elektrokardiogramm QT verlängert	1,60 [0,88; 2,91]; 0,1181 Interaktionstest: 0,4897	
Meta-Analyse ¹	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1,19 [0,63; 2,25]; 0,5912 Interaktionstest: 0,6038	
Meta-Analyse ¹	Glykosiliertes Hämoglobin erhöht	0,41 [0,16; 1,02]; 0,0485 Interaktionstest: 0,9527	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Hämoglobin erniedrigt	6,79 [2,05; 22,54]; 0,0003 Interaktionstest: 0,9885	
Meta-Analyse ¹	Neutrophilenzahl erniedrigt	8,91 [5,88; 13,49]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,5033	
Meta-Analyse ¹	Thrombozytenzahl vermindert	13,09 [6,35; 26,96]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7988	
Meta-Analyse ¹	Erythrozytenzahl erniedrigt	5,41 [1,21; 24,14]; 0,0132 Interaktionstest: 0,9934	
Meta-Analyse ¹	Gewicht erniedrigt	0,95 [0,53; 1,71]; 0,8671 Interaktionstest: 0,3634	
Meta-Analyse ¹	Gewicht erhöht	1,31 [0,75; 2,26]; 0,3382 Interaktionstest: 0,6924	
Meta-Analyse ¹	Leukozytenzahl erniedrigt	11,13 [6,90; 17,97]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,8338	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Untersuchungen	11,50 [7,24; 18,25]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,4707	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Alaninaminotransferase erhöht	13,18 [1,76; 98,70]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9892	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Aspartataminotransferase erhöht	2,22 [0,82; 6,04]; 0,1097 Interaktionstest: 0,6871	
Meta-Analyse ¹	Neutrophilenzahl erniedrigt	53,79 [17,13; 168,90]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,6726	
Meta-Analyse ¹	Thrombozytenzahl vermindert	8,86 [1,13; 69,14]; 0,0123 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse ¹	Leukozytenzahl erniedrigt	70,80 [9,85; 508,78]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,9839	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,24 [1,04; 1,48]; 0,0158 Interaktionstest: 0,9872	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Unwohlsein	1,21 [0,46; 3,16]; 0,6980 Interaktionstest: 0,4159	
Meta-Analyse ¹	Ermüdung	1,34 [1,03; 1,75]; 0,0273 Interaktionstest: 0,6921	
Meta-Analyse ¹	Periphere Schwellung	1,20 [0,42; 3,44]; 0,7305 Interaktionstest: 0,3642	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Ödem peripher	1,36 [0,86; 2,16]; 0,1868 Interaktionstest: 0,9980	
Meta-Analyse ¹	Asthenie	1,35 [0,91; 2,02]; 0,1389 Interaktionstest: 0,7054	
Meta-Analyse ¹	Schleimhautentzündung	2,85 [1,40; 5,79]; 0,0026 Interaktionstest: 0,9830	
Meta-Analyse ¹	Grippeähnliche Erkrankung	1,29 [0,75; 2,23]; 0,3540 Interaktionstest: 0,7535	
Meta-Analyse ¹	Brustkorbschmerz	1,19 [0,63; 2,24]; 0,5912 Interaktionstest: 0,2094	
Meta-Analyse ¹	Schüttelfrost	1,32 [0,59; 2,96]; 0,5005 Interaktionstest: 0,7765	
Meta-Analyse ¹	Fieber	1,70 [1,12; 2,59]; 0,0120 Interaktionstest: 0,2376	
Meta-Analyse ¹	Schmerz	0,85 [0,55; 1,32]; 0,4728 Interaktionstest: 0,5963	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,76 [0,94; 8,10]; 0,0538 Interaktionstest: 0,7862	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,56 [1,69; 7,51]; 0,0004 Interaktionstest: 0,8268	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Ermüdung	1,81 [0,51; 6,38]; 0,3504 Interaktionstest: 0,9913	
Meta-Analyse ¹	Asthenie	RR: 6,75 [0,81; 55,91]; 0,0769 Interaktionstest: 0,9997	
SOC Augenerkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Augenerkrankungen	1,33 [1,01; 1,75]; 0,0403 Interaktionstest: 0,3675	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Tränensekretion verstärkt	7,46 [1,79; 31,12]; 0,0012 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse ¹	Linsentrübungen	1,24 [0,47; 3,28]; 0,6615 Interaktionstest: 0,9931	
Meta-Analyse ¹	Sehen verschwommen	1,46 [0,68; 3,13]; 0,3334 Interaktionstest: 0,7638	
Meta-Analyse ¹	Sehverschlechterung	1,53 [0,50; 4,71]; 0,4568 Interaktionstest: 0,9895	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Katarakt	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5294 Interaktionstest: 0,5765	
Meta-Analyse ¹	Trockenes Auge	0,99 [0,51; 1,92]; 0,9753 Interaktionstest: 0,8389	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Augenerkrankungen	3,07 [0,38; 24,55]; 0,2657 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,16 [0,94; 1,43]; 0,1689 Interaktionstest: 0,6922	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Husten	1,15 [0,86; 1,53]; 0,3420 Interaktionstest: 0,9656	
Meta-Analyse ¹	Dysphonie	1,24 [0,38; 4,04]; 0,7184 Interaktionstest: 0,3334	
Meta-Analyse ¹	Dyspnoe	1,00 [0,68; 1,46]; 0,9819 Interaktionstest: 0,5845	
Meta-Analyse ¹	Belastungsdyspnoe	0,96 [0,41; 2,23]; 0,9213 Interaktionstest: 0,9888	
Meta-Analyse ¹			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Epistaxis	1,26 [0,72; 2,21]; 0,4186 Interaktionstest: 0,7152	
Meta-Analyse ¹	Nasenverstopfung	1,13 [0,52; 2,45]; 0,7532 Interaktionstest: 0,8676	
Meta-Analyse ¹	Nasenschleimhaut trocken	5,00 [0,64; 38,76]; 0,0874 Interaktionstest: 0,9997	
Meta-Analyse ¹	Schmerzen im Oropharynx	2,75 [1,43; 5,27]; 0,0015 Interaktionstest: 0,4310	
Meta-Analyse ¹	Pleuraerguss	3,24 [0,94; 11,15]; 0,0491 Interaktionstest: 0,8658	
Meta-Analyse ¹	Husten mit Auswurf	1,33 [0,64; 2,78]; 0,4474 Interaktionstest: 0,9844	
Meta-Analyse ¹	Lungenembolie	0,94 [0,32; 2,73]; 0,9045 Interaktionstest: 0,9907	
Meta-Analyse ¹	Allergische Rhinitis	0,91 [0,33; 2,50]; 0,8474 Interaktionstest: 0,2430	
Meta-Analyse ¹	Rhinorrhoe	2,39 [0,82; 6,92]; 0,0983 Interaktionstest: 0,9997	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Hustensyndrom der oberen Atemwege	2,14 [0,47; 9,70]; 0,3146 Interaktionstest: 0,9998	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,01 [0,44; 2,28]; 0,9892 Interaktionstest: 0,0997	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,24 [0,59; 2,61]; 0,5707 Interaktionstest: 0,1683	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1,15 [0,76; 1,74]; 0,5140 Interaktionstest: 0,5855	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Brustschmerz	0,90 [0,44; 1,86]; 0,7844 Interaktionstest: 0,5718	
Meta-Analyse ¹	Vaginale Blutung	1,34 [0,43; 4,18]; 0,6184 Interaktionstest: 0,9903	
Meta-Analyse ¹	Vulvovaginale Trockenheit	2,68 [0,78; 9,15]; 0,1024 Interaktionstest: 0,9908	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,42 [1,15; 1,74]; 0,0011 Interaktionstest: 0,8617	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Alopezie	1,97 [1,42; 2,73]; < 0,0001 Interaktionstest: 0,7831	
Meta-Analyse ¹	Trockene Haut	1,91 [1,11; 3,31]; 0,0179 Interaktionstest: 0,9813	
Meta-Analyse ¹	Erythem	0,55 [0,25; 1,21]; 0,1334 Interaktionstest: 0,7282	
Meta-Analyse ¹	Hyperhidrosis	6,63 [0,87; 50,70]; 0,0359 Interaktionstest: 0,9927	
Meta-Analyse ¹	Nagelerkrankung	2,14 [0,62; 7,40]; 0,2180 Interaktionstest: 0,9998	
Meta-Analyse ¹	Nächtliche Schweißausbrüche	1,63 [0,59; 4,48]; 0,3395 Interaktionstest: 0,8939	
Meta-Analyse ¹	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	RR: 10,52 [0,62; 178,77]; 0,1034 Interaktionstest: 0,9973	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Pruritus	1,59 [0,93; 2,73]; 0,0881 Interaktionstest: 0,2464	
Meta-Analyse ¹	Ausschlag	1,35 [0,90; 2,02]; 0,1500 Interaktionstest: 0,6971	
Meta-Analyse ¹	Ausschlag makulo-papulös	1,27 [0,48; 3,36]; 0,6278 Interaktionstest: 0,9130	
Meta-Analyse ¹	Hautläsion	1,28 [0,42; 3,95]; 0,6645 Interaktionstest: 0,9999	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,94 [0,62; 1,44]; 0,7848 Interaktionstest: 0,7076	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Dysurie	1,47 [0,47; 4,58]; 0,4997 Interaktionstest: 0,9903	
Meta-Analyse ¹	Pollakisurie	1,75 [0,57; 5,33]; 0,3196 Interaktionstest: 0,9900	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,99 [0,56; 7,06]; 0,2767 Interaktionstest: 0,9891	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,37 [1,15; 1,63]; 0,0005 Interaktionstest: 0,9295	Beleg für geringeren Nutzen
Meta-Analyse ¹	Übelkeit	1,31 [1,00; 1,71]; 0,0520 Interaktionstest: 0,4805	
Meta-Analyse ¹	Obstipation	1,16 [0,82; 1,64]; 0,4119 Interaktionstest: 0,1228	
Meta-Analyse ¹	Dysphagie	1,65 [0,54; 5,09]; 0,3769 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse ¹	Stomatitis	2,28 [1,37; 3,81]; 0,0012 Interaktionstest: 0,5941	
Meta-Analyse ¹	Gastritis	1,55 [0,50; 4,81]; 0,4493 Interaktionstest: 0,4115	
Meta-Analyse ¹	Hämorrhoiden	1,15 [0,47; 2,78]; 0,7622 Interaktionstest: 0,8878	
Meta-Analyse ¹	Abdominale Beschwerden	0,79 [0,30; 2,10]; 0,6392 Interaktionstest: 0,8322	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Erbrechen	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8304 Interaktionstest: 0,3532	
Meta-Analyse ¹	Gastroösophageale Refluxerkrankung	1,91 [0,89; 4,12]; 0,0934 Interaktionstest: 0,9872	
Meta-Analyse ¹	Mundschmerzen	1,48 [0,48; 4,57]; 0,4962 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse ¹	Diarrhö	1,22 [0,91; 1,63]; 0,1875 Interaktionstest: 0,9234	
Meta-Analyse ¹	Flatulenz	0,87 [0,32; 2,36]; 0,7862 Interaktionstest: 0,9907	
Meta-Analyse ¹	Bauch aufgetrieben	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0854 Interaktionstest: 0,3717	
Meta-Analyse ¹	Zahnschmerzen	1,73 [0,84; 3,57]; 0,1327 Interaktionstest: 0,2880	
Meta-Analyse ¹	Zahnfleischschmerz	0,73 [0,31; 1,76]; 0,4841 Interaktionstest: 0,9884	
Meta-Analyse ¹	Mundtrockenheit	0,86 [0,46; 1,63]; 0,6460 Interaktionstest: 0,9843	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Abdominalschmerz	1,49 [0,90; 2,46]; 0,1164 Interaktionstest: 0,0633	
Meta-Analyse ¹	Dyspepsie	0,73 [0,47; 1,15]; 0,1762 Interaktionstest: 0,8763	
Meta-Analyse ¹	Schmerzen Oberbauch	0,87 [0,52; 1,43]; 0,5722 Interaktionstest: 0,3033	
Meta-Analyse ¹	Mundulzeration	RR: 24,88 [3,42; 180,96]; 0,0015 Interaktionstest: 0,9998	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,17 [0,63; 7,43]; 0,2062 Interaktionstest: 0,9998	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,09 [0,60; 1,99]; 0,7736 Interaktionstest: 0,8417	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Immunsystems			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Immunsystems	1,08 [0,51; 2,28]; 0,8501 Interaktionstest: 0,7920	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Jahreszeitbedingte Allergie	1,26 [0,34; 4,63]; 0,7235 Interaktionstest: 0,9999	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	1,20 [0,97; 1,50]; 0,0978 Interaktionstest: 0,4117	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Schwindelgefühl	1,01 [0,71; 1,45]; 0,9415 Interaktionstest: 0,3143	
Meta-Analyse ¹	Dysgeusie	2,29 [1,07; 4,94]; 0,0289 Interaktionstest: 0,5302	
Meta-Analyse ¹	Kopfschmerzen	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2384 Interaktionstest: 0,0862	
Meta-Analyse ¹	Hypoästhesie	1,78 [0,80; 3,98]; 0,1532 Interaktionstest: 0,1088	
Meta-Analyse ¹	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	0,66 [0,24; 1,81]; 0,4174 Interaktionstest: 0,9909	
Meta-Analyse ¹	Periphere Neuropathie	1,03 [0,48; 2,18]; 0,9447 Interaktionstest: 0,9410	
Meta-Analyse ¹	Parästhesie	1,25 [0,58; 2,67]; 0,5705 Interaktionstest: 0,9869	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Periphere sensorische Neuropathie	0,94 [0,33; 2,69]; 0,9153 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	Ischialgie	0,60 [0,23; 1,59]; 0,3009 Interaktionstest: 0,9901	
Meta-Analyse ¹	Synkope	1,16 [0,36; 3,70]; 0,8026 Interaktionstest: 0,8264	
Meta-Analyse ¹	Geschmacksstörung	0,99 [0,37; 2,63]; 0,9787 Interaktionstest: 0,9900	
Meta-Analyse ¹	Tremor	0,95 [0,29; 3,12]; 0,9365 Interaktionstest: 0,9913	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,75 [0,30; 1,90]; 0,5471 Interaktionstest: 0,9591	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Nervensystems	0,63 [0,31; 1,29]; 0,2054 Interaktionstest: 0,1735	Kein Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,75 [0,44; 1,27]; 0,2761 Interaktionstest: 0,5314	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Ohrschmerzen	1,35 [0,37; 4,90]; 0,6518 Interaktionstest: 0,9922	
Meta-Analyse ¹	Vertigo	0,51 [0,24; 1,08]; 0,0731 Interaktionstest: 0,9889	
SOC: Gefäßerkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,53; 0,87]; 0,0021 Interaktionstest: 0,8249	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Hitzewallung	0,64 [0,47; 0,87]; 0,0036 Interaktionstest: 0,5892	
Meta-Analyse ¹	Hypertonie	0,73 [0,46; 1,16]; 0,1850 Interaktionstest: 0,4921	
Meta-Analyse ¹	Lymphödem	0,81 [0,30; 2,19]; 0,6834 Interaktionstest: 0,9899	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Gefäßerkrankungen	0,68 [0,37; 1,24]; 0,2068 Interaktionstest: 0,5807	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Hypertonie	0,61 [0,33; 1,12]; 0,1093 Interaktionstest: 0,6893	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,03 [0,56; 1,86]; 0,9321 Interaktionstest: 0,0834	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,37 [0,49; 3,83]; 0,5438 Interaktionstest: 0,9890	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3,29 [0,73; 14,70]; 0,1004 Interaktionstest: 0,9908	Kein Zusatznutzen
SOC: Herzerkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Herzerkrankungen	1,01 [0,72; 1,41]; 0,9717 Interaktionstest: 0,3491	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Vorhofflimmern	0,76 [0,26; 2,28]; 0,6271 Interaktionstest: 0,9902	
Meta-Analyse ¹	Palpitationen	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3414 Interaktionstest: 0,8689	
Meta-Analyse ¹	Sinustachykardie	1,55 [0,55; 4,33]; 0,4026 Interaktionstest: 0,8346	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Tachykardie	1,73 [0,58; 5,21]; 0,3216 Interaktionstest: 0,9905	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Herzerkrankungen	2,06 [0,60; 7,11]; 0,2435 Interaktionstest: 0,9894	Kein Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Herzerkrankungen	3,10 [0,71; 13,51]; 0,1119 Interaktionstest: 0,9997	Kein Zusatznutzen
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Leber- und Gallenerkrankungen	0,75 [0,37; 1,55]; 0,4395 Interaktionstest: 0,1129	Kein Zusatznutzen
SOC: Psychiatrische Erkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Psychiatrische Erkrankungen	0,84 [0,65; 1,10]; 0,2015 Interaktionstest: 0,5677	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Angst	0,69 [0,43; 1,11]; 0,1269 Interaktionstest: 0,8392	
Meta-Analyse ¹	Depression	0,76 [0,45; 1,29]; 0,3047 Interaktionstest: 0,9838	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Schlaflosigkeit	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6073 Interaktionstest: 0,4337	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,82 [0,69; 0,97]; 0,0235 Interaktionstest: 0,9603	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Arthritis	0,82 [0,28; 2,46]; 0,7270 Interaktionstest: 0,9645	
Meta-Analyse ¹	Nackenschmerzen	0,93 [0,49; 1,75]; 0,8187 Interaktionstest: 0,9729	
Meta-Analyse ¹	Schmerz in einer Extremität	0,94 [0,68; 1,32]; 0,7335 Interaktionstest: 0,8247	
Meta-Analyse ¹	Muskelspasmen	1,53 [0,82; 2,83]; 0,1765 Interaktionstest: 0,9841	
Meta-Analyse ¹	Gelenksteife	0,52 [0,22; 1,22]; 0,1281 Interaktionstest: 0,9899	
Meta-Analyse ¹	Muskuloskelettale Steifigkeit	0,59 [0,24; 1,46]; 0,2496 Interaktionstest: 0,7852	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1,33 [0,72; 2,47]; 0,3584 Interaktionstest: 0,8795	
Meta-Analyse ¹	Arthralgie	0,81 [0,64; 1,02]; 0,0692 Interaktionstest: 0,3854	
Meta-Analyse ¹	Rückenschmerzen	0,96 [0,71; 1,30]; 0,7820 Interaktionstest: 0,4760	
Meta-Analyse ¹	Osteoarthrose	1,17 [0,38; 3,61]; 0,7849 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1,25 [0,45; 3,44]; 0,6714 Interaktionstest: 0,9999	
Meta-Analyse ¹	Kieferschmerzen	1,09 [0,43; 2,78]; 0,8609 Interaktionstest: 1,0000	
Meta-Analyse ¹	Muskuläre Schwäche	0,48 [0,22; 1,03]; 0,0541 Interaktionstest: 0,9871	
Meta-Analyse ¹	Knochenschmerzen	0,74 [0,48; 1,15]; 0,1816 Interaktionstest: 0,7092	
Meta-Analyse ¹	Gelenkschwellung	1,10 [0,38; 3,19]; 0,8600 Interaktionstest: 0,9897	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Meta-Analyse ¹	Myalgie	1,42 [0,92; 2,19]; 0,1148 Interaktionstest: 0,6678	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,97 [0,49; 1,90]; 0,9199 Interaktionstest: 0,5624	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Rückenschmerzen	RR: 7,10 [0,89; 56,37]; 0,0636 Interaktionstest: NE	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
<ul style="list-style-type: none"> Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % oder ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,95 [0,70; 1,28]; 0,7399 Interaktionstest: 0,6340	Kein Zusatznutzen
Meta-Analyse ¹	Kontusion	1,87 [0,76; 4,60]; 0,1657 Interaktionstest: 0,9873	
Meta-Analyse ¹	Sturz	0,98 [0,61; 1,57]; 0,9288 Interaktionstest: 0,1170	
<ul style="list-style-type: none"> Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,40 [0,55; 3,59]; 0,4774 Interaktionstest: 0,8343	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	HR ² [95%-KI] p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<ul style="list-style-type: none"> Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind 			
Meta-Analyse ¹	Gesamt: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,41 [0,50; 3,93]; 0,5140 Interaktionstest: 0,8761	Kein Zusatznutzen
<p>Quellen: Zusatzanalysen für die Meta-Analyse PALOMA-2 + PALOMA-4; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-2; Zusatzanalysen für die Studie PALOMA-4</p> <p>1: Die Meta-Analyse wurde anhand der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durchgeführt.</p> <p>2: Das HR und das entsprechende 95 % KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein); Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, ist das HR nicht berechenbar und stattdessen erfolgt die Darstellung auf Basis des RR</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: 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 oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Aus den Ergebnissen der für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) durchgeführten Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 kann ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol festgestellt werden, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Somit ist im Rahmen der Evidenz, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt. Gleichwohl muss beachtet werden, dass beim Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden kann und sich außerdem mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt in klinischen Studien grundsätzlich Probleme methodischer Art ergeben können, v. a. aufgrund sehr langer Nachbeobachtungszeiten und Effekte durch weitere Therapielinien, die relevante Effekte der Studientherapie auf das OS entscheidend behindern bzw. verschleiern können.

In diesem Zusammenhang sollte daher neben Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zusätzliche Evidenz aus der Versorgungsrealität betrachtet werden. Diese zeigt, dass die Behandlung mit Palbociclib einen deutlichen Vorteil mit Blick auf der Verlängerung des Gesamtüberleben mit sich bringt: hierzu zählen z. B. die Kohortenstudie P-REALITY X (Palbociclib REALworld first-Line comparaTive effectiveness studY eXtended), die auf Basis der Flatiron Health Longitudinal Database über verschiedene Analyseformen konsistente Effekte mit einem Vorteil im Gesamtüberleben zeigt. Auch in weiteren retrospektiven Analysen, die u. a. elektronische Gesundheitsdaten der Flatiron Health Analytic Database heran ziehen oder Daten aus der Versorgungsrealität in Europa und Deutschland im Rahmen der Studie IRIS belegen alle die Effektivität der Behandlung mit Palbociclib im Versorgungsalltag

Aufgrund einer durchgeführten Meta-Analyse, in der sich bei gepoolten Daten für OS der Studien PALOMA-1 und PALOMA-3 ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt, der nur knapp die statistische Signifikanz verfehlt, sowie der in verschiedenen retrospektiven Analysen von Daten aus der Versorgungsrealität gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Palbociclib, ist davon aus zu gehen, dass die Kombinationstherapie von Palbociclib + Letrozol sowohl im klinischen Setting als auch im Behandlungsalltag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erzielt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der Kombination Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol. Eine Verlängerung des PFS ermöglicht ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der Umstellung auf neue Maßnahmen bzw. Therapien, die mit neuen und teilweise stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch in dem patientenrelevanten Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie kann ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol anhand der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 festgestellt werden. Zur Behandlung des fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses erfolgt eine Chemotherapie dann, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind bzw. eine rasche Remission erforderlich ist. Eine Chemotherapie geht oftmals mit einer kurz- und langfristig verminderten Lebensqualität sowie starken Nebenwirkungen einher und ist häufig mit Angst vor der Therapie verbunden. Zytotoxische Chemotherapien haben aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität ein deutlich erhöhtes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur endokrinen Therapie und damit einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen. Hierbei sind bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist vor diesem Hintergrund unmittelbar ersichtlich, da das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstellt. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein.

Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; diese betreffen zum großen Teil nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Außerdem zeigen Analysen aus dem Versorgungsalltag, dass Veränderungen von Laborparametern keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientin haben. Die unter einer Therapie mit Palbociclib häufig auftretenden UE sind in der Regel das Blutsystem betreffende UE, die bei der Wirkstoffklasse der Zyklin-abhängige Kinase (CDK4/6)-Inhibitoren typischerweise häufig auftreten; diese sind mit Dosisanpassungen oder supportiven Therapien adäquat zu behandeln. Ursache für die Veränderung von Laborparametern ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression, die jedoch nicht – wie z. B. bei zytotoxischen Chemotherapien – auf einem apoptotischen Effekt sondern auf einem Zellzyklusarrest beruht und daher durch zeitlich überschaubare Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung vollständig reversibel ist.

Patientenrelevante Symptome wie Stomatitis, Alopezie, verstärkte Tränensekretion, Schleimhautentzündungen, Fieber, oraler Herpes und Rhinitis, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, sind zum größten Teil von milder Ausprägung und lassen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren. Die hier aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib + Letrozol hinsichtlich einiger UE spiegeln sich außerdem nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider. In den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bleibt die Lebensqualität unverändert – die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol hat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen, auch gibt es keine vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von UE im Palbociclib + Letrozol-Arm.

Zusammengefasst zeigt sich für Palbociclib + Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des PFS und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität gegenüber der Letrozol-Monotherapie. 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 Letrozol. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens bei den unerwünschten Ereignissen, die im Allgemeinen sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib + Letrozol sind. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib + Letrozol gegenüber der zVT Letrozol.

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)

Brustkrebs (Mammakarzinom) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf; in seltenen Fällen sind auch Männer betroffen. Mit zuletzt ca. 69.900 und für das Jahr 2022 vom Robert Koch-Institut (RKI) 66.800 prognostizierten Neuerkrankungen ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, wobei noch etwa 6.000 Tumore in situ (duktales Karzinom in situ) hinzukommen. Weltweit wurden im Jahr 2020 schätzungsweise 2,26 Millionen Fälle diagnostiziert. Das Lebenszeitrisiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken, beträgt nach Schätzungen des RKI in Deutschland 12,4 %. Jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 bis 65 Jahren, jedoch ist eine von sechs betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre alt.

In den meisten Industrieländern liegt aufgrund der intensivierten Früherkennung und Aufklärung sowie der verbesserten Screening-Methoden der Anteil von Brustkrebsfällen, die bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen, derzeit bei 5 bis 10 %. Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist im Vergleich zu frühen Stadien schlecht; die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach Angaben des Tumorregisters München (TRM) ab erster Progression 54,5 % bei einem Lokalrezidiv, 36,1 % bei einem Lymphknotenrezidiv und 22,0 % bei Metastasierung (beobachtetes Überleben von 14.330 Patienten [Frauen] mit Mammakarzinom im Zeitraum 1998 bis 2020). In Deutschland sterben pro Jahr rund 18.000 Frauen an metastasiertem Brustkrebs.

Der HR-positive, HER2-negative Subtyp ist der häufigste Subtyp des Mammakarzinoms mit einem Anteil von 66 bis 77 % der Patientinnen. Der Begriff „lokal fortgeschritten/metastasiert“ umfasst gemäß dem zugelassenen AWG A Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung, d. h. mit einem nicht-operablen, nicht mit kurativer Intention resektablen oder durch Strahlentherapie behandelbaren Primärtumor oder Rezidiv.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 oder metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich, die Behandlungsziele sind in dieser Situation eine 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.

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)

Die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom stellt eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischem Bedarf dar. Ziele einer effektiven Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium umfassen u. a. den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und, wenn möglich, auch eine Verlängerung der Lebenszeit.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl. Lange Zeit zählte die endokrine Monotherapie für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als alleiniger Standard in der Erstlinientherapie. Erst während der letzten Jahre hat sich die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als neuer Therapiestandard für die Erstlinientherapie etabliert. Der Einsatz von Chemotherapeutika mit der damit verbundenen Toxizität erscheint erst nachdem alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind sowie in Situationen, die eine rasche Remission erfordern, gerechtfertigt

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 oder metastasiertem Mammakarzinom benötigt daher dringend weitere Therapieoptionen.

Palbociclib ist ein zielgerichtetes small molecule und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver CDK4/6-Inhibitor. Palbociclib verhindert die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Übergang von der Gap (G)1- zur Synthese (S)-Phase, vorzugsweise in luminalen Brustkrebszellen. 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: 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 oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	6.730-30.639
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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 oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	gering	6.730-30.639
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	30.196,27 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Wird Palbociclib in Kombination mit Anastrozol gegeben, ergeben sich zusätzliche Kosten von 179,58 € pro Patient; wird Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegeben, ergeben sich zusätzliche Kosten von 170,00 € pro Patient HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<i>Aromatasehemmer</i>				
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	179,58 €
		Letrozol		170,00 €
<i>Antiöstrogene</i>				
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	1. Jahr ¹ : 3.819,27 € Folgejahr: 3.525,48 €
		Tamoxifen		72,20 €
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>				
A	Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Abemaciclib (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer ² oder Fulvestrant ³)	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	24.253,08 €
		Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant ¹)		30.196,27 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Ribociclib <i>(in Kombination mit einem nicht-steriodalen Aromatasehemmer² oder Fulvestrant¹)</i>		29.658,81 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹ Die Jahrestherapiekosten von Fulvestrant im ersten Behandlungsjahr beziehen sich auf 13 Gaben im ersten Jahr. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich die Jahrestherapiekosten für Fulvestrant in Höhe von 4.113,06 € ergeben.</p> <p>² Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steriodalen Aromatasehemmer als zVT benannt. Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage.</p> <p>³ Für die zVT Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entsprechen die Jahrestherapiekosten von Fulvestrant denen der Monotherapie, woraus sich im 1. Jahr 3.819,27 € und in den Folgejahren 3.525,48 € ergeben.</p> <p>CDK4/6: Zyklin-abhängige Kinase 4/6; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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.

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 Tabelle 1-14, Tabelle 1-15 und Tabelle 1-16.

Tabelle 1-14: 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. mg: Milligramm	

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.

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 1-15: 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 (unterer Grenzwert)</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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	

Bei Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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).

Eingeschränkte Leberfunktion

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Aromatasehemmern ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten zwangsläufig, wenn prä- oder perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatasehemmer 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 (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD und/ oder Pneumonitis können bei Patienten, die mit IBRANCE behandelt werden, auftreten, wenn eine Einnahme in Kombination mit einer endokrinen Therapie erfolgt.

In klinischen Studien (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) entwickelten 1,4 % der mit IBRANCE behandelten Patienten eine ILD/ Pneumonitis jeglichen Grads. 0,1 % hatten eine ILD/ Pneumonitis des Grads 3. ILD/ Pneumonitis des Grads 4 oder tödliche Fälle wurden nicht berichtet. Weitere Fälle von ILD/ Pneumonitis wurden nach dem Inverkehrbringen beobachtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollten auf Lungensymptome überwacht werden, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen könnten (z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe). Bei Patienten mit neuen oder sich verstärkenden Atemwegssymptomen und Verdacht auf die Entwicklung einer ILD/ Pneumonitis sollte die Behandlung mit IBRANCE sofort unterbrochen und der Patient untersucht werden. Bei Patienten mit schwerer ILD oder Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, 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 (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). 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 sollte die IBRANCE-Dosis (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

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 CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

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 (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

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