



(20588) IBRANCE, Pfizer AG

Aufnahme nach Befristung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2024

1 Zulassung Swissmedic

IBRANCE wurde von Swissmedic per 31. Januar 2017 (IBRANCE + Fulvestrant) bzw. per 13. Oktober 2017 (IBRANCE + AI) mit folgender Indikation zugelassen:

„IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom:

- *in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI);*
- *in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.*

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Das PFS wurde unter Therapie von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol + Placebo um 13.1 Monate verlängert (27.6 Monate vs. 14.5 Monate). Die OS-Analyse der PALOMA-2 Studie musste im Jahr 2021 weiterhin abgewartet werden. Die Kombinationstherapie ist schlechter verträglich. Bezüglich der Lebensqualität konnte kein Unterschied gezeigt werden.

Für Palbociclib plus Fulvestrant zeigte sich im PFS ein signifikanter Vorteil gegenüber Fulvestrant mit einem medianem PFS von 11.2 Monaten versus 4.6 Monaten. Die abschliessende Analyse des OS zeigte keine statistisch signifikanten Resultate.

Standard of Care

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit (OS) aller Patienten, bei denen eine metastasierte Erkrankung diagnostiziert wurde, hat sich dank der Fortschritte bei der Behandlung aller Subtypen verbessert. Ziel der Behandlung metastasierter Erkrankungen ist es, das Überleben zu verlängern, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Daher sind die bevorzugten Behandlungen diejenigen, die mit minimaler Toxizität verbunden sind und gleichzeitig nachweislich das Überleben verbessern.

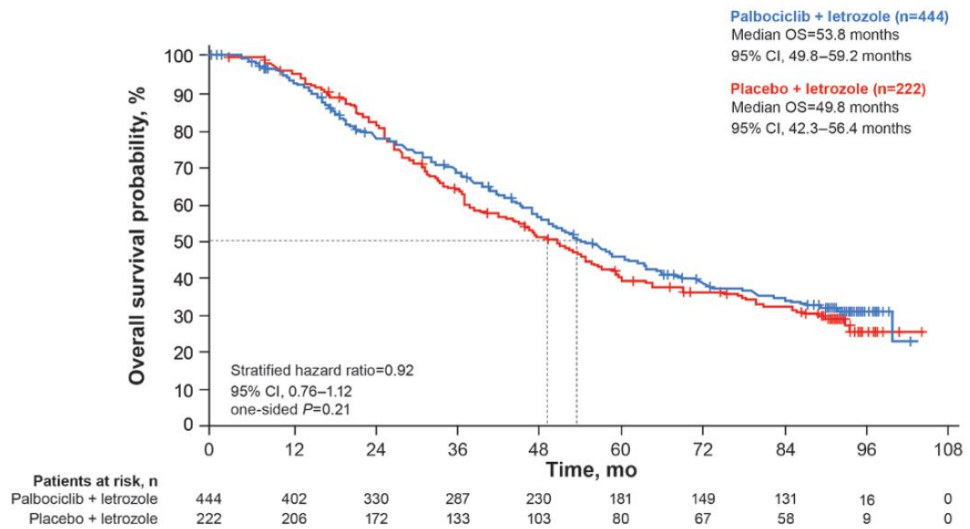
(NCCN 2023)

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin legt die Daten zur OS-Analyse der PALOMA-Studie vor.

Studie 1 – Slamon et. Al – Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer, JCO 42, 994-1000(2024). DOI:10.1200/JCO.23.00137	
Design	<p><i>(Wiederholung)</i></p> <p>Die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol + Placebo bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom, die bisher keine systematische Therapie für ihre fortgeschrittene Krankheit erhalten haben, wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie (n = 666) untersucht.</p> <p>Die Patientinnen wurden hinsichtlich Lokalisation der Erkrankung (viszeral, nicht viszeral), krankheitsfreiem Intervall nach (neo-) adjuvanter Behandlung bis Auftreten des Rezidivs und Art der vorausgegangenen (neo-) adjuvanten Therapien stratifiziert. Im (neo-) adjuvanten Setting erhielten 48.3% der Patientinnen eine Chemotherapie, 56.3% eine antihormonale Therapie und 37.2% keine Therapie. Bei den meisten Patientinnen (97.4%) lag bei Studienantritt eine metastasierende Erkrankung vor, wobei sich die Erkrankung bei 22.7% der Patientinnen auf die Knochen beschränkte und bei 49.2% eine viszerale Erkrankung vorlag. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (28-89). Crossover war nicht erlaubt.</p>
Primärer Endpunkt	<p><i>(Wiederholung)</i></p> <p>Primärer Endpunkt war das durch den Prüfer beurteilte progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) gemäss RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).</p> <p>Nach einem medianen follow-up von rund 38 Monaten wurde für Palbociclib + Letrozol (n=444) ein signifikanter Vorteil gegenüber Letrozol + Placebo (n=222) mit einem medianem PFS von 27.6 Monaten (95% CI: 22.4-30.3) vs. 14.5 Monaten (95% CI: 12.3-17.1) (HR 0.563; 1-sided p<0.0001) aufgezeigt.</p>
Sekundäre Endpunkte	<p>OS war ein sekundärer Endpunkt, definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. Wurde der Tod nicht bestätigt, wurde die Überlebenszeit bis zum letzten Datum zensiert, an dem der Patient bekanntermassen am Leben war.</p> <p>Die Untergruppenanalysen werden als explorativ betrachtet und ohne formale statistische Tests durchgeführt.</p> <p>Swissmedic schreibt: <i>Die OS-Analyse wurde basierend auf 435 Ereignissen durchgeführt. Das mediane OS betrug 53.8 Monate (95% CI: 49.8, 59.2) im Palbociclib plus Letrozol-Arm und 49.8 Monate (95% CI: 42.3, 56.4) im Placebo plus Letrozol-Arm; HR = 0.921 (95% CI: 0.755, 1.124).</i></p>

C



EMA schreibt:

After a median follow-up time of 90 months, the final OS results from study PALOMA-2 were not statistically significant. Events were reported for a total of 405 participants, 273 (61.5%) participants in the palbociclib plus letrozole arm and 132 (59.5%) participants in the placebo plus letrozole arm. The median OS was 53.9 months (95% CI: 49.8, 60.8) in the palbociclib plus letrozole arm and 51.2 months (95% CI: 43.7, 58.9) in the placebo plus letrozole arm. The observed HR was 0.956 (95% CI: 0.777, 1.177) with stratified 2-sided p=0.6755.

Overall Survival Subgroup Analyses (Patientengruppe gemäss Limitierung), exploratorisch, ohne formales statistisches Testing

Ein numerischer Unterschied im medianen OS zugunsten von Palbociclib plus Letrozol wurde bei Patienten mit einem krankheitsfreien Intervall von mehr als 12 Monaten beobachtet; das mediane OS betrug 66,3 Monate (95% CI, 52,1-79,7) für Palbociclib plus Letrozol gegenüber 47,4 Monaten (95% CI, 37,7-57,0) für Placebo plus Letrozol (HR, 0,73 [95 % KI, 0,53-1,01]).

Weitere Daten

Rugo et. al – Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. 2019
Mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von etwa 15 Monaten zeigte IBRANCE plus Letrozol im Vergleich zur ersten Analyse (Finn 2016) weiterhin statistisch signifikant besseres medianes PFS im Vergleich zu Placebo.

Rugo et. al 2022. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. npj Breast Cancer (2022) 8:114

Primärer Endpunkt – Gesamtüberleben. Die Analyse von Rugo et. al. im Real-World Setting zeigt, dass das mediane Gesamtüberleben unter IBRANCE im Vergleich zu AI-Empfängern signifikant länger ist.

Goyal et. al. 2023 Overall survival associated with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the United States: A SEER-Medicare population-based study. Cancer. 2023 Apr 1;129(7):1051-1063.

Primärer Endpunkt – Gesamtüberleben. Die Ergebnisse dieser Real-World-Studie zeigen ein signifikantes Gesamtüberleben im Zusammenhang mit einer CDK4/6-Inhibitor + ET-Therapie gegenüber ET allein bei Patientinnen mit HR+/HER2- ABC.

Studie 1023 – Cristofanilli et. al Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): Up-dated analyses from PALOMA-3. Journal of Clinical Oncology, 2021 Volume 39, Issue 15 suppl. <i>(Wiederholung Gesuchsbearbeitung 2021)</i>	
Design	Die Anwendung von Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Placebo plus Fulvestrant bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach vorausgegangener endokriner Therapie fortgeschritten war, wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Studie (Studie 1023, n=521) untersucht.
Primärer Endpunkt	Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das durch den Prüfer beurteilte PFS gemäss RECIST. Im PFS zeigte sich für Palbociclib plus Fulvestrant (n=347) ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm (n=174) mit medianem PFS von 11.2 Monaten (95% CI: 9.5-12.9) vs. 4.6 Monaten (95% CI: 3.5-5.6) (HR 0.497, 95% CI: 0.398-0.620; 1-sided p<0.0001).
Sekundäre Endpunkte	Nach einer Verlaufsbeobachtung über median 45 Monate wurde die abschliessende Analyse des OS basierend auf 310 Ereignissen (59.5% der randomisierten Patientinnen) durchgeführt. Es wurde für das mediane OS eine Differenz von 6.9 Monaten für Palbociclib plus Fulvestrant (34.9 Monate [95% CI (28.8, 40.0)]) verglichen mit dem Vergleichsarm (28.0 Monate [95% CI (23.6, 34.6)]) festgestellt (HR 0.814, 95% CI 0.644, 1.029; 1-sided p = 0.0429); Dieses Resultat war bei vorbestimmtem Signifikanzlevel von 0.0235 (1-sided) nicht statistisch signifikant. Die Differenz in Monaten, die in der OS Auswertung nach 45 Monaten beobachtet wurde, blieb nach über 6 Jahren bestehen. Es konnte weiterhin keine statistische Signifikanz gezeigt werden. In einer Posthoc-Analyse (Rugo et al. 2021) der PALOMA-3-Subgruppen zeigte sich, dass das mediane OS mit Palbociclib-Fulvestrant bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie für ABC (39.7 vs. 29.5 Monate; HR 0.75; 95% KI: 0.56-1.01) verlängert wurde und bei Patienten mit vorheriger Chemotherapie (25.6 vs. 26.2 Monate; HR 0.91; 95% KI: 0.63-1.32) gleich war.

Sicherheit / Verträglichkeit

Das BAG hat keine Kenntnisse über, seit der Gesuchsbearbeitung 2021, neu aufgetretene Sicherheits-/Verträglichkeits-Ereignisse.

Die am häufigsten (≥1%) berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die Palbociclib plus Letrozol erhielten (Studie 1003 und Studie 1008), waren Infektionen (4.6%) und febrile Neutropenie (1.3%).

Die am häufigsten (≥1%) berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die Palbociclib plus Fulvestrant erhielten (Studie 1023), waren Infektionen (4.1%), Fieber (1.4%) und Neutropenie (1.2%).¹

Gesuchbeurteilung 2019:

Zur Sicherheit werden keine weiteren Daten erwartet und es bestehen seitens Swissmedic keine weiteren Auflagen (auch nicht zum Risk Management Review, s. Vorbescheid Swissmedic).

Medizinische Leitlinien

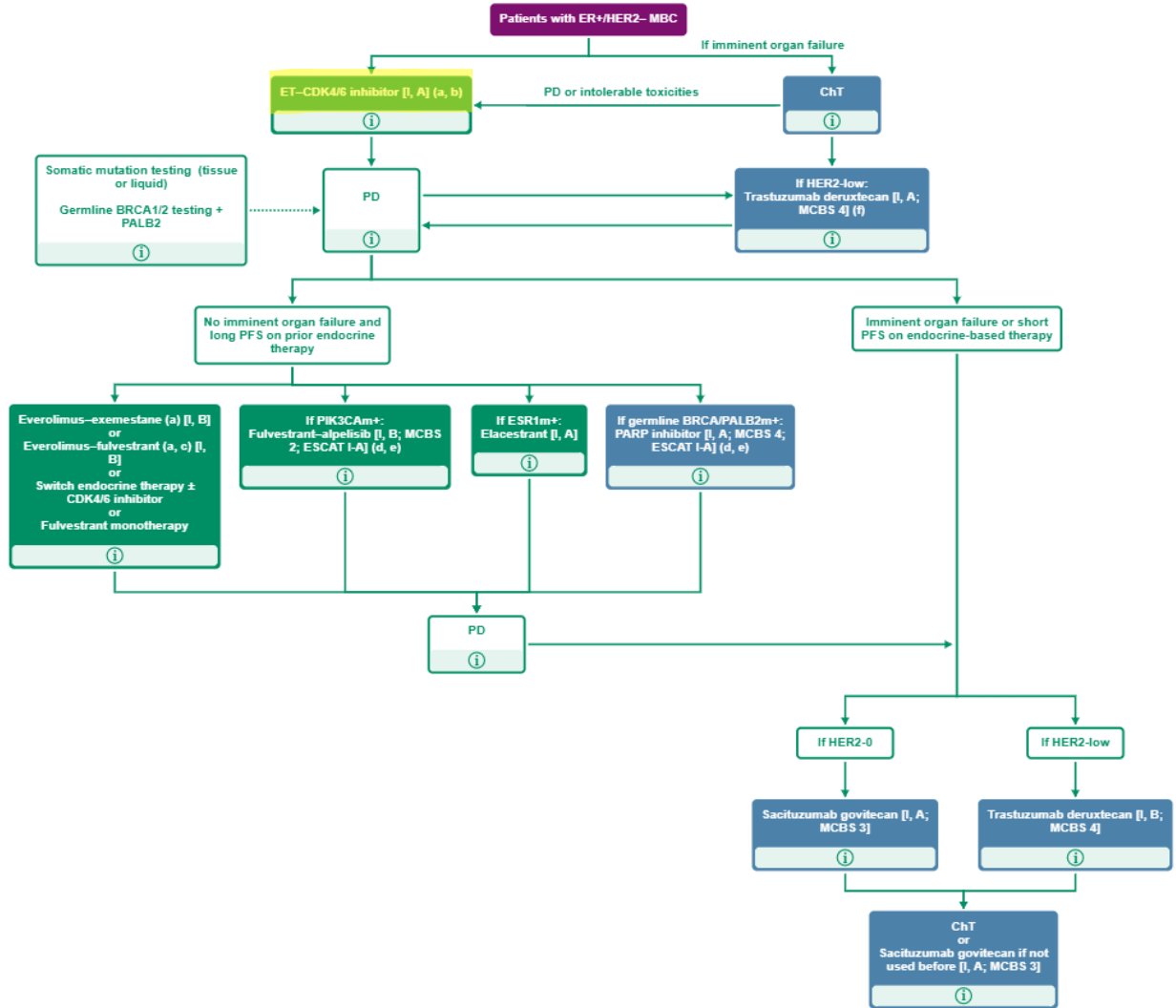
ESMO May 2023 (<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>)

Empfehl:

¹ [AIPS - Einzelabfrage \(swissmedicinfo.ch\)](https://www.swissmedicinfo.ch) (abgerufen 10.06.2024)

First-Line Treatment for ER+/HER2- MBC

- A CDK4/6 inhibitor combined with ET is the standard-of-care first-line therapy for patients with ER-positive, HER2-negative MBC, since it is associated with substantial PFS and OS benefits and maintained or improved QoL [I, A; **ESMO-MCBS v1.1 scores: 3-5**]
- If relapse <12 months after end of adjuvant AI: fulvestrant–CDK4/6 inhibitor (a); if relapse >12 months after end of adjuvant AI: AI–CDK4/6 inhibitor (a).



NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023

[NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 21 Issue 6 \(2023\) \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/journal/index.html)

SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal ^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib ▶ Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{f,g} • For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)^h • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{i,j} 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and/or Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^k ▶ For <i>ESR1</i> mutated tumors, see BINV-Q (6) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^k • Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestane <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Additional targeted therapy options, see BINV-Q (6)
<p>HER2-Positive and Postmenopausal^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor ± trastuzumab • Aromatase inhibitor ± lapatinib • Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab • Fulvestrant ± trastuzumab • Tamoxifen ± trastuzumab 	

2.1.1 CDK4/6 Inhibitor in Combination with Endocrine Therapy in First-Line Setting

In the first-line setting (ie, for patients with disease that has progressed after at least 12 months after completion of adjuvant endocrine therapy) or for patients who present with de novo metastatic breast cancer, the panel has listed the CDK4/6 inhibitors with an endocrine therapy partner (either nonsteroidal AI or fulvestrant) as “preferred regimens” due to observed survival advantage and quality of life. (..)

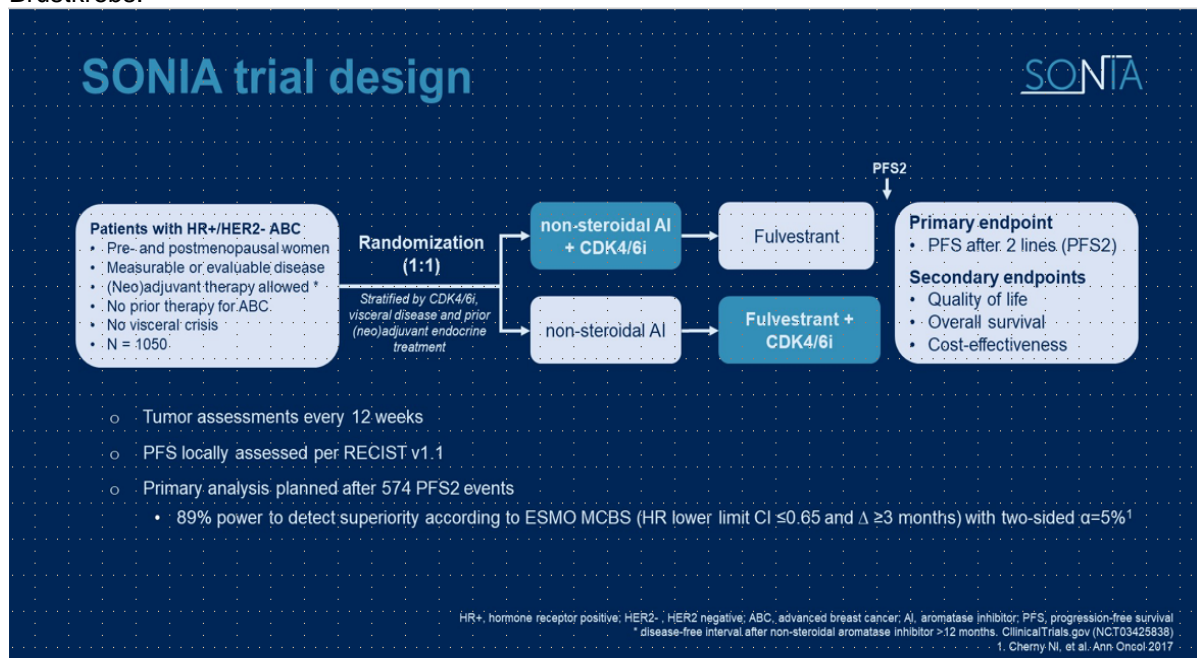
1.2.1.1 Data for CDK4/6 Inhibitor in Combination With AI

Based on the significant improvement in PFS seen in the pivotal phase III trials described earlier, the panel has continued to list CDK4/6 inhibitor in combination with AI as preferred first-line options for postmenopausal patients (either naturally or induced) with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. Because ribociclib has shown OS benefit in this setting, it is currently listed as a category 1 option. Palbociclib and abemaciclib in combination with AI have now been listed as category 2A. The panel notes that there is controversy regarding the choice of CDK4/6 inhibitor, because there are no direct head-to-head comparison studies between the 3 CDK4/6 inhibitors in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer (see BINV-P; page 596).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). NCT03425838.
Oral Abstract Session; 2023 by American Society of Clinical Oncology (ASCO).
Funded by The Netherlands Organisation for Health Research and Development and Dutch Health Insurers.

Die randomisierte Phase-III-Studie SONIA untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Erst- oder Zweitlinientherapie in Patienten mit HR+/HER- fortgeschrittenen Brustkrebs, ohne vorangehende Therapie für fortgeschrittenen Brustkrebs.



2023 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO23

PRESENTED BY: Prof. Gabe S. Sonke, MD, PhD

Representation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse: contact.permissions@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

Ergebnisse:

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,3 Monaten (Datenstichtag 1. Dezember 2022) betrug das mediane PFS2 31,0 Monate bei Strategie A (Erstlinienbehandlung mit einem NSAI + CDK4/6i, gefolgt von Fulvestrant (F) bei Progression) gegenüber 26,8 Monaten bei Strategie B (Erstlinienbehandlung mit einem NSAI, gefolgt von F + CDK4/6i bei Progression)

(Hazard Ratio 0,87; 95 % Konfidenzintervall, 0,74 bis 1,03; P=0,10). Der Behandlungseffekt war über die Ebenen der vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent.

- Das Sicherheitsprofil war charakteristisch für ET + CDK4/6i.
- Die mediane Dauer der Behandlung mit CDK4/6i betrug 24,64 Monate bei Strategie A und 8,08 Monate bei Strategie B (Delta 16,56 Monate).
- Die Zahl der unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3 betrug 2782 für Strategie A und 1620 für Strategie B. 42% mehr Grad ≥ 3 UAW wenn CDK4/6i in erster Linie eingesetzt werden.

Schlussfolgerungen:

- Der Einsatz von CDK4/6i + ET in der Erstlinie bietet weder einen statistisch signifikanten noch einen klinisch bedeutsamen PFS2-Vorteil im Vergleich zum Einsatz in der Zweitlinie bei Frauen mit HR+, HER2- ABC.
- Der Einsatz in der Erstlinie verlängert die Zeit, in der CDK4/6i eingesetzt wird, um 16,56 Monate und erhöht die Toxizität und die Kosten.
- Die Zweitlinienbehandlung könnte daher für die meisten Patientinnen die bevorzugte Option sein.

HTA-Bericht CDK4/6 Inhibitoren bei fortgeschrittenem Brustkrebs, September 2021

[CDK4/6 Inhibitoren bei fortgeschrittenem Brustkrebs \(admin.ch\)](#)

Die beigezogenen Studien verglichen die Kombinationstherapien bestehend aus der Standardtherapie und jeweils einem der drei Medikamente gegenüber der Standardtherapie alleine. Vergleichsstudien mit den Kombinationstherapien gab es nicht, deshalb haben die Autorinnen und Autoren hier indirekte Vergleiche mit Modellen durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren vermutlich einen positiven Effekt auf den Heilungsprozess hat. Die Standardtherapie allein ist dafür besser verträglich. Die Kombinationstherapie bestehend aus CDK4/6 Inhibitoren und der Standardtherapie verlangt ausserdem mehr ärztliche Betreuung, um allfällige Nebenwirkungen zu überwachen. Der Vergleich der Wirksamkeit der drei CDK4/6 Inhibitoren untereinander ergab keine klaren Ergebnisse. Beim Kosten-Nutzen-Verhältnis zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den drei Medikamenten: Bei Patientinnen mit Resistenzen gegen antihormonelle Therapien wies die Kombinationstherapie mit Ribociclib das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis auf. Hier würde der Verzicht auf den Einsatz von Abemaciclib Kosten sparen. Bei Frauen ohne Resistenz überwog der Kosten-Nutzen-Effekt von Abemaciclib. Hier würde die Streichung von Palbociclib Kosten einsparen. (..)

NICE (October 2022)

[3 Committee discussion | Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy | Guidance | NICE](#)

Clinical trials evidence suggests that palbociclib, abemaciclib and ribociclib are likely to provide similar health benefits

The results of PALOMA-3, MONARCH 2 and MONALEESA-3 show that palbociclib plus fulvestrant, abemaciclib plus fulvestrant and ribociclib plus fulvestrant improve progression-free survival and overall survival compared with placebo plus fulvestrant. The EAG stated that the hazard ratios for these outcomes were similar for the 3 treatments and the committee was aware that follow up was longer in the palbociclib trial than the others. Only PALOMA-3 and MONALEESA-3 collected data on subsequent therapy. This showed that most people had a follow-on therapy. The EAG stated that some people had a subsequent CDK4/6 inhibitor which is not standard NHS practice. However, the committee noted that this was more common in people who had placebo plus fulvestrant in the trial and had not had a CDK4/6 inhibitor before. The committee concluded that evidence from the 3 clinical trials suggests that palbociclib, abemaciclib and ribociclib, all in combination with fulvestrant, are likely to provide similar health benefits in terms of progression-free and overall survival.

The company noted that the 3 CDK4/6 inhibitors have a broadly similar profile of grade 3 or higher adverse events. But there are important differences in some low grade adverse events. Neutropenia is less common and lower grade with abemaciclib plus fulvestrant than with palbociclib plus fulvestrant or ribociclib plus fulvestrant. Any grade diarrhoea is more common with abemaciclib plus fulvestrant (87%) than with palbociclib plus fulvestrant or ribociclib plus fulvestrant (both less than 30%). (..) The committee concluded that there are some differences in low grade adverse events between palbociclib, abemaciclib and ribociclib that may impact treatment choice.

NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023:

The panel notes that there is controversy regarding the choice of CDK4/6 inhibitor, because there are no direct head-to-head comparison studies between the 3 CDK4/6 inhibitors in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

IBRANCE + AI:

Die finale OS-Analyse der PALOMA-Studie liegt vor. Das mediane OS betrug 53.8 Monate im Palbociclib plus Letrozol-Arm und 49.8 Monate (im Placebo plus Letrozol-Arm; HR = 0.921 (95% CI: 0.755, 1.124).

Die abschliessende Analyse des OS PALOMA-Studie zeigte keine statistisch signifikanten Resultate.

Gemäss einer Subgruppenanalyse (Patientengruppe gemäss Limitierung) betrug bei Patienten mit einem krankheitsfreien Intervall von mehr als 12 Monaten das mediane OS 66,3 Monate für Palbociclib plus Letrozol gegenüber 47,4 Monaten für Placebo plus Letrozol.

Die Kombinationstherapie ist schlechter verträglich. Bezüglich der Lebensqualität konnte kein Unterschied gezeigt werden.

IBRANCE + Fulvestrant:

Es liegen keine Daten vor, die die Beurteilung aus der Gesuchsbearbeitung 2021 verändern würden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit von 2021

Für Palbociclib plus Fulvestrant zeigte sich im PFS ein signifikanter Vorteil gegenüber Fulvestrant mit einem medianem PFS von 11.2 Monaten versus 4.6 Monaten. Die abschliessende Analyse des OS zeigte keine statistisch signifikanten Resultate.

Beurteilung 2019

Der G-BA in Deutschland sieht für IBRANCE keinen Zusatznutzen bezüglich Lebensqualität. Auch die DGHO ist der Ansicht, dass Palbociclib + Letrozol vs. einer Letrozol-Monotherapie nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Obwohl IBRANCE weder in Kombination mit AI noch mit FULVESTRANT einen statistischen Überlebensvorteil zeigen konnte, so sind die Verlängerung des PFS mit AI sowie mit FULVESTRANT signifikant und klinisch relevant.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wurde bei der Gesuchsbeurteilung und Verfügung vom 14. Oktober 2021 als befristet erfüllt erachtet.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, EMA, FDA: Es liegen keine grundsätzlich neuen Beurteilungen vor.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

G-BA (2022_06_29_Modul1_Palbociclib.pdf (g-ba.de))

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4

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
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

NICE

INBRACE + AI:

Keine aktualisierte Beurteilung vorliegend.

INBRACE + Fulvestrant (Oktober 2022),

[\(Overview | Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy | Guidance | NICE\)](#)

The committee concluded that the results from PALOMA-3 are relevant to the NHS and the trial has a long follow-up period.

HAS, SMC, NCPE: Keine relevante aktualisierte Beurteilung vorliegend

Medizinischer Bedarf

(Wiederholung)

Metastasierter Brustkrebs ist unheilbar und wird palliativ behandelt. Das Ziel einer Therapie in diesem Stadium ist es, die Krankheitsprogression zu verzögern, die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern und ein effektives Symptommanagement zu erreichen.

Gesuchsbearbeitung 2019:

Zusammenfassung Lebensqualität

Das BAG stellt fest, dass in der einen Arbeit (H. Rugo et al., 2018) die Unterschiede der Schmerz-Scores statistisch signifikant waren, in der anderen Arbeit (Bell et al.) nicht. Die Resultate zu den Schmerz-Scores sind somit nicht konsistent.

Der G-BA in Deutschland sieht für IBRANCE keinen Zusatznutzen bezüglich Lebensqualität. Auch die DGHO ist der Ansicht, dass Palbociclib + Letrozol vs. einer Letrozol-Monotherapie nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Die SONIA-Studie untersucht den Platz der Therapie der CDK4/6 Inhibitoren bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) fortgeschrittener Brustkrebs und hält fest, dass der Einsatz in der Erstlinien für die Patientinnen weder einen statistischen noch einen klinisch

relevanten Vorteil des mPFS 2 im Vergleich zum Einsatz in der Zweittherapie bietet, jedoch die Toxizität und Kosten erhöht und die Behandlung in Zweitlinie für Patientinnen die bevorzugte Therapieoption sein könnte.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG ist der Ansicht, dass die Resultate der randomisierten Phase-III-Studie SONIA bezüglich des Einsatzes von CDK4/6i + ET in der Erstlinie, unter Berücksichtigung von Wirksamkeit (Wirkung und Verträglichkeit) im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und dem Platz der Therapie zu berücksichtigen sind.

Die Zulassungsinhaberin hat zur Sequenzierung der CDK 4/6-Inhibitoren, der SONIA-Studie, der Wirksamkeit von IBRANCE im Vergleich zur ET-Monotherapie sowie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu anderen CDK4/6i ausführlich Stellung genommen.

Das BAG akzeptiert im Rahmen der aktuellen Gesuchsbearbeitung die Argumentation der Zulassungsinhaberin bezüglich der Sequenzierung der CDK 4/6-Inhibitoren.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kaps, 75 mg, 21 Stk.	Fr. 1'973.56	Fr. 2'228.15
Kaps, 100 mg, 21 Stk.	Fr. 1'973.56	Fr. 2'228.15
Kaps, 125 mg, 21 Stk.	Fr. 1'973.56	Fr. 2'228.15

- mit einer Limitierung:

„Zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- *in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor als Erstlinientherapie, wenn eine endokrine Monotherapie begründet nicht angezeigt ist. Kein Einsatz bei viszeraler Krise. Das krankheitsfreie Intervall nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten endokrinen Therapie mit Anastrozol oder Letrozol muss > 12 Monate betragen.
Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20588.01*
- *in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinientherapie bei Rezidiv während neoadjuvanter oder adjuvanter endokriner Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie.
Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20588.02*
- *in Kombination mit Fulvestrant als Zweitlinientherapie nachdem die endokrine Therapie bereits im metastasierenden Stadium als Erstlinientherapie eingesetzt wurde.
Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20588.02*

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

Kein Einsatz bei Progression auf einer vorangegangenen Therapie mit einem Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase (CDK) 4 und 6.

Die Patienten dürfen maximal bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden.

Die Pfizer AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen Aufforderung hin auf jede bezogene Packung Ibrance einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe

der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Kontaktadresse: Pfizer-Rueckverguetung@pfizer.com”,

- mit Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung IBRANCE bekannt. Das BAG gibt diese Informationen zudem dem BSV und der ZAS bezüglich Arzneimittel der Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) bekannt. Diese Informationen sind ist auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.2.4 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (Januar 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von IBRANCE ab dem 01. Juni 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2026.