



## **(20588) IBRANCE, Pfizer AG**

### **Neuaufnahme nach Befristung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2021**

#### **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:

Palbociclib wird oral eingenommen und ist ein selektiver reversibler niedermolekularer Inhibitor der Cyclin-abhängigen (cyclindependent) Kinasen (CDK) 4 und 6. Cyclin D1 und CDK4/6 sind mehreren Signalwegen nachgeschaltet, die Zellproliferation auslösen.

#### **Ziel der Behandlung von HR+/HER2-ABC**

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 (maintain) oder zu verbessern (improve),
- ein effektives Symptommanagement zu erreichen.

#### **Therapieoptionen für HR+/HER2- ABC**

Endokrine Monotherapie (ET) ist seit Jahrzehnten die primäre Behandlung sowohl für den (neo)adjuvanten als auch den fortgeschrittenen HR+/HER2- Brustkrebs. Je nach Hormonstatus (Prä-, Peri- oder Postmenopausal) stehen Patientinnen unterschiedliche ET-Optionen zur Verfügung:

- Letrozol & Anastrozol (Nicht-steroidale Aromatasehemmer),
- Exemestan (Steroidaler Aromatasehemmer),
- Fulvestrant (Estrogenrezeptor-Antagonist),
- Tamoxifen (Selektive Estrogenrezeptormodulatoren).

Auch wenn sich die genannten Wirkstoffklassen bzw. Arzneimittel unterscheiden, ist ihnen allen gemein, dass sie gut verträglich sind. Doch auch wenn die meisten Patientinnen mit einem hormonabhängigen Brustkrebs anfänglich auf eine endokrine Behandlung ansprechen, sind 15-20% der Tumore resistent gegen die Behandlung, und weitere 30-40% erwerben die Resistenz gegen die Behandlung über einen Zeitraum von vielen Jahren (Lei 2019). Dieser Umstand hat zur Erforschung und Entwicklung von zielgerichteten Therapien geführt, die spezifisch die Resistenz gegen die ET verzögern und die Zeit, in der Patientinnen auf die ET ansprechen, verlängern sollen.

Als erste, zielgerichtete Kombinationstherapie wurde vor rund 10 Jahren AFINITOR in Kombination mit Exemestan in zweiter Linie zugelassen. In klinischen Studien konnte die Kombinationstherapie das PFS, im Vergleich zur endokrinen Monotherapie, verdoppeln (BOLERO-2). Die Therapie ist jedoch mit einer hohen Toxizität verbunden und folglich deutlich schlechter verträglich als ET.

Die Einführung von IBRANCE und zwei weiterer CDK4/6 Inhibitoren – KISQALI und VERZENIOS - hat die Behandlungslandschaft im HR+/HER2- ABC verändert. CDK4/6 Hemmer können mit einem AI oder mit Fulvestrant kombiniert werden, bei "de novo" oder rezidiviertem ABC, in der Erst- oder Zweitlinie und bei primärer und sekundärer Resistenz. CDK4/6 Hemmer sind eine Standardtherapie für Patientinnen mit HR+/HER2- ABC (ESMO 2020).

Zuletzt wurde mit PI3K-I (Phosphatidylinositol-3-Kinasen-Inhibitoren; PIQRAY, Alpelisib) eine neue Wirkstoffklasse für die Behandlung von HR+/HER2- ABC für Patientinnen mit einer nachgewiesenen PIK3CA-Mutation in Kombination mit Fulvestrant nach Versagen einer vorherigen endokrinen Monotherapie zugelassen.

**Studie 1008 - PALOMA-2 (extended follow-up) – Rugo et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor positive / human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up, Breast Cancer Research and Treatment 2019, 174:719–729.**

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.

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).

Primärer Endpunkt war das durch den Prüfer beurteilte progressionsfreie überleben (Progression Free Survival, PFS gemäss RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)).

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.

Nach Swissmedic gab es 120 Todesfälle bei 444 randomisierten Patienten (27.0%) in der Palbociclib + Letrozol Gruppe und 64 Todesfälle bei 222 Patienten (28.8%) in der Placebo + Letrozol Gruppe. Die Daten bzgl. Todesfällen wurden am 24.11.2016 erhoben. Gemäss der Verfügung Gutheissung von Swissmedic sollte der Schlussbericht der PALOMA-2 Studie dem Institut bis spätestens am 30. November 2020 vorgelegt werden.

Da die Analyse der OS-Daten ereignisgetrieben ist, war eine definitive Aussage, wann die finalen OS Daten vorliegen werden, noch nicht möglich. Basierend auf Annahmen waren die finalen OS-Daten im Laufe des Jahres 2020 erwartet worden.

Die Zulassungsinhaberin habe die Gesundheitsbehörden weltweit im Juli 2020 darüber informiert, dass die Ereigniszahl für die finale Analyse nach neuesten Schätzungen möglicherweise nicht vor Ende 2021 / Anfang 2022 erreicht werde.

Patientinnen die Palbociclib-Letrozol seit > 3 Jahren erhalten haben, wiesen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität auf im Vergleich zu den Patientinnen, die eine Placebo-Letrozol-Therapie erhielten.

**Studie DeMichele et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. Breast Cancer Research 2021 23, 37.**

Eine retrospektive Beobachtungsanalyse von elektronischen Gesundheitsakten mit 1'430 postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2- ABC, die vorher noch keine systemische Therapie im ABC Stadium erhalten haben wurde durchgeführt. Die Patientinnen wurden mit Palbociclib plus Letrozol oder Letrozol allein behandelt.

In der Beobachtungsanalyse konnte ein rwPFS von 20.0 Monaten (95% CI, 17.5–21.9) bei Patientinnen mit Palbociclib plus Letrozol versus 11.9 Monaten (95% CI, 10.5–13.7) bei Behandlungen mit Letrozol allein gezeigt werden.

Nach 2 Jahren, lag die OS-Rate im IBRANCE plus Letrozol bei 78.3% gegenüber 68.0% bei den Patientinnen, die nur Letrozol erhielten. Nach 3 Jahren lag die OS-Rate bei 64.8% in der IBRANCE plus Letrozol Gruppe und bei 53.2 % in der Letrozol-Gruppe.

**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.**

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 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).

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 Chemo-therapie für ABC (39.7 vs. 29.5 Monate; HR 0.75; 95% KI: 0.56-1.01) verlängert wurde und bei Patienten mit vorheriger Chemo-therapie (25.6 vs. 26.2 Monate; HR 0.91; 95% KI: 0.63-1.32) gleich war.

**Retrospektiver Patientenakten Review – Tayler-Stokes et a. Real world treatment patterns and clinical outcomes associated with Palbociclib combination therapy in five European countries (Italy, UK, Germany, Belgium and Switzerland): Results from the IRIS study. Annals of Oncology. Volume 31, Supplement 4, S346, September 01, 2020**

Ein retrospektiver Patientenakten Review von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- ABC wurde in 5 Ländern mit 1'017 Patientinnen durchgeführt.

Im Real-World-Setting über 5 europäische Länder hinweg hat IBRANCE eine geringe Dosisreduktion und eine Wirksamkeit durch die progressionsfreien Raten nach 12 und 24 Monaten gezeigt. Jedoch sind weitere Nachbeobachtungen für ausgereifte Outcome-Daten erforderlich.

Auch Patientinnen in der Schweiz sprechen unter realen Bedingungen gut auf die Therapie mit IBRANCE an, unabhängig vom Kombinationspartner.

## Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten ( $\geq 20\%$ ) berichteten unerwünschten Wirkungen aller Grade waren Neutropenie, Infektionen, Leukopenie, Ermüdung, Nausea, Stomatitis, Anämie, Alopezie und Diarrhoe.

Zu den Nebenwirkungen, die im IBRANCE-Arm häufiger auftraten als im Placebo-Arm, zählten Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Alopezie, Ausschlag, Infektionen und Müdigkeit. Grad 3 oder 4 Neutropenie wurde bei 65% der Patientinnen im IBRANCE-Arm und bei 1% der Patientinnen im Placebo-Arm dokumentiert.

Die am häufigsten ( $\geq 1\%$ ) berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die IBRANCE plus Letrozol erhielten (Studie 1003 und Studie 1008), waren Infektionen (4.6%) und febrile Neutropenie (1.3%). Die am häufigsten ( $\geq 1\%$ ) berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die IBRANCE plus Fulvestrant erhielten (Studie 1023), waren Infektionen (4.1%), Fieber (1.4%) und Neutropenie (1.2%).

Bei 34.4% der Patienten wurden Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Wirkungen vorgenommen. Bei 4.1% der Patienten kam es zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen.

## Medizinische Leitlinien

Aktuell sieht die empfohlene Therapierihenfolge – gemäss **ESMO 2020** – folgendermassen aus:

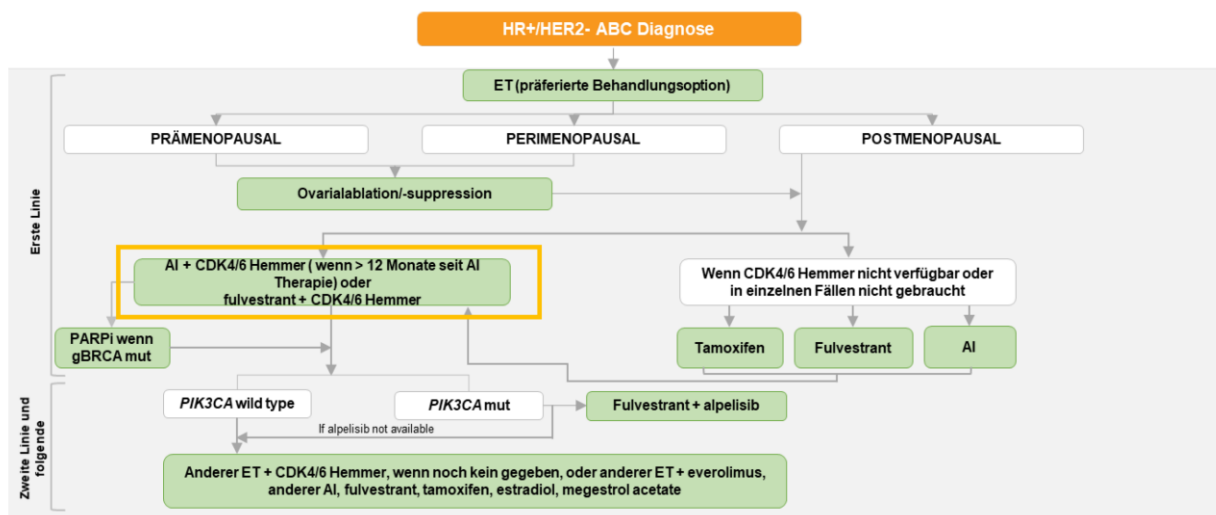


Abbildung 15: 5. ESO-ESMO Leitlinie – Therapieabfolge HR+/HER2- ABC ([ESMO 2020](#))

Es bleibt unklar, ob CDK4/6-Hemmer vorzugsweise in der Erst- oder Zweitlinienbehandlung verabreicht werden sollten.

Die optimale Reihenfolge für die endokrine Therapie hängt davon ab, welche Wirkstoffe zuvor im (neo)adjuvanten oder fortgeschrittenen Stadium verwendet wurden, von der Krankheitslast, den Präferenzen der Patienten, den Kosten und der Verfügbarkeit. Verfügbare Optionen für die Erst- und Zweitlinie sind AI/Fulvestrant + CDK4/6-Hemmer, AI/Tamoxifen/Fulvestrant + Everolimus, Fulvestrant + Alpelisib (für PIK3CA-mutierte Tumore), AI, Tamoxifen, Fulvestrant.

Die optimale Position des Einsatzes der CDK4/6-Inhibitoren (d.h. Erst- oder Zweitlinie) wird in der derzeit laufenden randomisierten Phase-III-Studie SONIA (NCT03425838) untersucht. Diese Studie untersucht dabei die drei aktuell zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren. Resultate werden im Jahr 2022 erwartet.

ClinicalTrials.gov (NCT03425838): "Given the uncertain benefit in efficacy of adding CDK 4/6 to first rather than second line endocrine treatment, the aim of this project is to evaluate whether the sequence of an aromatase inhibitor plus CDK 4/6 in first line followed by fulvestrant in second line is superior to the sequence of an aromatase inhibitor in first line followed by fulvestrant plus CDK4/6 in second line."

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

### **Zwischenbericht HTA BAG**

It is likely that CDK4/6 inhibitors provide superior efficacy when compared to ET monotherapies. At the same time it is highly likely that the ET monotherapies show superior tolerability when compared to the combination therapies with CDK4/6 inhibitors. Differences between the individual CDK4/6 inhibitors are not very robust and some efficacy data on individual CDK4/6 inhibitors from primary studies are not yet available.

ET+CDK4/6 inhibitor combination therapy is more efficacious but also associated with more AEs than ET monotherapy. Comparative efficacy results between individual CDK4/6 inhibitors are uncertain and inconclusive. A substantial number of currently ongoing RCTs studying CDK4/6 inhibitors in relevant patient groups might provide further insight in the future.

Aufgrund der Unterschiede in den Studiendesigns und vor allem den Nachbeobachtungszeiten ist eine umfassende, vergleichende Analyse der drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in den verschiedenen Kombinationen derzeit nicht abschliessend möglich.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

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 muss weiterhin abgewartet werden. Die Kombinationstherapie ist schlechter verträglich.

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.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosierung von IBRANCE beträgt 125 mg einmal täglich während 21 Tagen, gefolgt von einer siebentägigen Pause (Schema 3/1), was einen vollständigen Zyklus von 28 Tagen ergibt. Sollte eine Dosisanpassung erforderlich sein, wird zuerst die Reduktion auf 100 mg einmal täglich empfohlen, danach nötigenfalls auf 75 mg einmal täglich. Das Auftreten einiger UAW kann eine vorübergehende Unterbrechung/Verzögerung des Behandlungszyklus und/oder eine Dosisreduktion erfordern.

Die angebotenen Packungen zu 125 mg, 100 mg und 75 mg zu je 21 Kapseln entsprechen einer Zykluslänge.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **Swissmedic**

###### In Kombination mit Fulvestrant

Swissmedic hat die Zulassung basierend auf den eingereichten Daten im normalen Zulassungsverfahren zum 31. Januar 2017 erteilt. Dies mit einer Auflage (Frist Juli 2017), hinsichtlich in vitro Daten zur Identifizierung spezifischer UGT Enzyme.

###### In Kombination mit AI

IBRANCE in Kombination mit AI wurde von Swissmedic im beschleunigten Zulassungsverfahren (BZV) am 13. Oktober 2017 zugelassen. Aus Sicht von Swissmedic habe es nach Begutachtung der eingereichten Dokumente und Stellungnahme keine Bedenken gegeben.

##### **EMA**

- Am 15. September 2016 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein positives Gutachten ab und empfahl die Erteilung einer Zulassung für das Arzneimittel Ibrance zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.
- Die Zulassung basiert auf Studien, die zeigen, dass Ibrance in Kombination mit Letrozol (einem Aromatasehemmer) oder Fulvestrant das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind Neutropenie, Infektionen, Leukopenie, Müdigkeit, Übelkeit, Stomatitis, Anämie, Alopezie und Diarrhoe.

## **FDA**

### Zusammenfassung der Beurteilung für IBRANCE + AI

#### Beschleunigte Zulassung im 2015

- The U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to Ibrance (palbociclib) to treat advanced (metastatic) breast cancer.
- The FDA granted Ibrance breakthrough therapy designation because the sponsor demonstrated through preliminary clinical evidence that the drug may offer a substantial improvement over available therapies. It also received a priority review, which provides for an expedited review of drugs intended to provide a significant improvement in safety or effectiveness in the treatment of a serious condition or meet an unmet medical need.

#### Reguläre Zulassung in 2017

- The updated label is based on data including results from the Phase 3 PALOMA-2 trial, which evaluated Ibrance as first-line therapy in combination with letrozole for postmenopausal women with estrogen receptor-positive (ER+), HER2- metastatic breast cancer.
- PALOMA-2 demonstrated that the combination of Ibrance and letrozole significantly extended progression-free survival (PFS), or the amount of time before tumor growth, compared with letrozole plus placebo. The median PFS of the Ibrance and letrozole combination exceeded two years.
- The median PFS for women treated with Ibrance plus letrozole exceeded the median PFS for placebo plus letrozole by more than 10 months (24.8 months [95% CI, 22.1, not estimable] vs. 14.5 months [95% CI, 12.9, 17.1] for women treated with letrozole plus placebo (HR=0.58 [95% CI, 0.46, 0.72],  $p < 0.0001$ )), and represented a 42% reduction in the risk of disease progression.

### Zusammenfassung der Beurteilung für IBRANCE + Fulvestrant

Pfizer's supplemental New Drug Application (sNDA) for Ibrance was reviewed and approved under the FDA's Breakthrough Therapy designation and Priority Review programs based on results from the Phase 3 PALOMA-3 trial in pre-, peri- and post-menopausal women with HR+, HER2- metastatic breast cancer whose disease progressed on or after prior endocrine therapy in the adjuvant or metastatic setting.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

Der **G-BA** sieht keinen Zusatznutzen vs. Aromatasehemmer resp. Tamoxifen:

- Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:  
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:  
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf))<sup>1</sup>

([https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf))<sup>2</sup>

## **NICE**

IBRANCE wird in Kombination mit Aromatasehemmern zur Therapie des Mammakarzinoms als kosteneffektiv erachtet: Palbociclib is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

(<https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/resources/palbociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancerpd-82605088634821>)<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> [Beschluss \(g-ba.de\)](#)

<sup>2</sup> [Tragende Gründe \(g-ba.de\)](#)

<sup>3</sup> [Overview | Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance | NICE](#)

## SMC

IBRANCE wird in der Erstlinientherapie des Mammakarzinoms als kosteneffektiv erachtet: This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of palbociclib.

([http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1276\\_17\\_palbociclib\\_IBRANCE/palbociclib\\_IBRANCE](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1276_17_palbociclib_IBRANCE/palbociclib_IBRANCE))

## HAS

HAS sieht bei IBRANCE nur einen kleinen Mehrnutzen:

Les données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au letrozole (+10.3 mois) ou au fulvestrant chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (+5.4 mois), et l'absence de démonstration à un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études, la Commission considère qu'IBRANCE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au letrozole ou au fulvestrant dans la prise en charge du cancer du sein RH+IHER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées.

(<https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c2761877/fr/ibrance-palbociclib-inhibiteur-de-proteine-kinase>)

## NCPE

In Irland wird IBRANCE nicht als cost-effective erachtet:

Following NCPE assessment of the applicant's submission, cost effectiveness of palbociclib (Ibrance) for this indication has not been demonstrated, and therefore is not recommended for reimbursement.

<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/09/Palcoiclib-Summary-2017.pdf>

## Medizinischer Bedarf

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.

Es besteht ein medizinischer Bedarf für Therapien, welche das Ansprechen verlängern und die Chemotherapie hinauszögern.

Der Platz der CDK 4/6-Inhibitoren in der Therapielandschaft ist weiterhin nicht abschliessen geklärt, insbesondere die Reihenfolge der Verabreichung der verschiedenen Therapieoptionen.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (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. 2'611.50	Fr. 2'922.80
Kaps, 100 mg, 21 Stk.	Fr. 2'611.50	Fr. 2'922.80
Kaps, 125 mg, 21 Stk.	Fr. 2'611.50	Fr. 2'922.80

- 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.*

- *in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinientherapie bei Rezidiv während neoadjuvanter oder adjuvanter endokriner Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvan-ten endokrinen Therapie.*
- *in Kombination mit Fulvestrant als Zweitlinientherapie nachdem die endokrine Therapie bereits im metastasierenden Stadium als Erstlinientherapie eingesetzt wurde.*

*Bei prä- oder perimenopausalen Frauen soll die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonis-ten (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 Fabri-kabgabepreises zurückgefordert werden.*

*Kontaktadresse: [Pfizer-Rueckverguetung@pfizer.com](mailto: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. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung IBRANCE bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversiche-rern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Platt-form (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
  - Parteien in anderweitigen Verfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) wird vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt.
  - Die Pfizer AG reicht dem BAG auf den 1. EAK-Termin 2024 ein vollständiges, reguläres Gesuch um Neuaufnahme ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnah-mebedingungen des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches wird IBRANCE nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2024.**