



## **(20588) Ibrance**

21 Kapseln 75/ 100/ 125 mg

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2017**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

Ibrance wurde von Swissmedic am 31.1.2017 mit folgender Indikation zugelassen:

Ibrance ist indiziert zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms in Kombination mit Fulvestrant bei endokrin vorbehandelten prä-/ peri- (kombiniert mit LHRH Analoga) oder postmenopausalen Frauen.

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Ibrance (Palbociclib) + Fulvestrant wurde in der PALOMA-3 Studie vs. die Monotherapie Fulvestrant untersucht. Es fehlen definitive Daten zum Gesamtüberleben. Es liegen keine direkte Vergleichsstudien vor zu anderen Kombinationstherapien wie Afinitor + Aromasin.

#### **PALOMA-3 Studie: M. Cristofanilli et al., Lancet Oncol März 2016; 17: 425-39:**

Fulvestrant + palbociclib versus fulvestrant + placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.

Design: Die PALOMA-3 Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie. Insgesamt wurden 521 Patientinnen in die Studie eingeschlossen: 347 in den Ibrance-Arm und 174 in den Placebo-Arm.

Intervention: Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Therapie nach vorausgegangener endokriner Therapie).

Patientinnen: 61.8% wiesen einen ECOG PS von 0 auf, 59.7% hatten viszerale Metastasen und 59.7% erhielten mehr als ein vorausgegangenes hormonelles Regime zur Behandlung ihrer primären Diagnose. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (29-88). Von den 347 mit Palbociclib behandelten Patientinnen in Studie 1023 waren 86 (24.8%)  $\geq 65$  Jahre.

#### Primärer Endpunkt:

Es wurde gezeigt, dass die Kombinationstherapie Ibrance + Fulvestrant (PFS = 11.2 Monate, 95% CI: 9.5-12.9) im Vergleich zur Monotherapie Fulvestrant (PFS = 4.6 Monate, 95% CI: 3.5-5.6) das progressionsfreie Überleben (PFS) um 6.6 Monate signifikant verlängert (HR 0.497, 95% CI: 0.398-0.620; 1-sided  $p < 0.0001$ ).

Sekundäre Endpunkte: Die objektive Ansprechraten (ORR) betrug 21.0% für Palbociclib + Fulvestrant vs. 8.6% im Vergleichsarm (1-sided  $p = 0.0001$ ). Insgesamt gab es 112 Todesfälle, 71 (20.5%) in der Palbociclib plus Fulvestrant Gruppe vs. 41 (23.6%) im Vergleichsarm.

Lebensqualität: Palbociclib + Fulvestrant konnte teilweise vs. Placebo + Fulvestrant Vorteile bezüglich der Lebensqualität zeigen (s. N. Harbeck et al.: Quality of Life with palbociclib + fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial, Annals of Oncology 2016, 27, 1047-1054).

### **Sicherheit/ Verträglichkeit**

Die aufgeführten Daten beziehen sich auf die Palbociclib-Exposition von 428 Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom in den randomisierten Studien:

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aller Grade, die bei >10% der Patientinnen berichtet wurden, welche Palbociclib erhielten, waren Neutropenie, Leukopenie, Infektionen, Müdigkeit, Übelkeit, Anämie, Stomatitis, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Alopezie, Erbrechen, Appetitminderung und Ausschlag. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden UAW waren Infektionen (2%).

UAW vom Grad 3 und 4 traten unter Palbociclib + Fulvestrant (70.1%) deutlich häufiger auf als unter Placebo + Fulvestrant (18%). Bei 15.2% der Patientinnen wurden Dosisreduktionen aufgrund von UAW vorgenommen. Bei 3.3% der Patientinnen kam es zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung aufgrund von UAW.

Neutropenien und Infektionen traten unter Ibrance + Fulvestrant häufiger auf als unter Placebo + Fulvestrant. Die Abbruchraten waren hingegen in beiden Armen tief, ebenso die Rate an febrilen Neutropenien.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Dosierung

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.

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

Die empfohlene Dosis von Fulvestrant (500mg) ist bei gleichzeitiger Gabe von Palbociclib 500mg i.m. an den Tagen 1, 15 und 29, und danach einmal monatlich.

Vor Beginn und im Verlauf der Kombinationsbehandlung mit Palbociclib und Fulvestrant sollten prä- und perimenopausale Frauen mit GnRH- (Gonadotropin-releasing Hormone) Agonisten entsprechend der lokalen klinischen Praxis behandelt werden.

#### Medizinischer Bedarf

Nach den Guidelines ist die Kombinationstherapie Afinitor (Everolimus) + Exemestan zur Zeit die Standardtherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierenden HR+/ HER2-negativen Brustkrebs. Bei der Kombinationstherapie Afinitor + Exemestan konnte aber im Vergleich zur Monotherapie Exemestan nicht gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben verlängert wird. Zur Kombinationstherapie Ibrance + Fulvestrant liegen noch keine definitiven Daten zum Gesamtüberleben vor. Als weitere Therapiealternativen sind eine Monotherapie mit Exemestan oder mit Fulvestrant zu erwähnen.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*„Zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms in Kombination mit Fulvestrant bei endokrin vorbehandelten prä-/ peri- (kombiniert mit LHRH Analoga) oder postmenopausalen Frauen.*
- Mit einer Befristung auf 3 Jahre.

- Aufgrund des Vergleichs der Therapiekosten (therapeutischer Quervergleich) von Ibrance + Fulvestrant Sandoz (Fr. 47'359.77) vs. die Kombinationstherapie Afinitor + Exemestan Sandoz (Fr. 36'765.42) unter der Annahme von 9.5 Monaten Therapiedauer (289 Tage).
- Mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 5% aufgrund eines indirekten Vergleichs der Verträglichkeit (tiefere Abbruchrate) der Kombination Ibrance + Fulvestrant vs. die Kombinationstherapie Afinitor + Exemestan.

- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
21 Caps. 75mg	Fr. 3804.37	Fr. 4145.50
21 Caps. 100mg	Fr. 3804.37	Fr. 4145.50
21 Caps. 125mg	Fr. 3804.37	Fr. 4145.50

- Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.