



(21067) PIQRAY, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2021

1 Zulassung Swissmedic

PIQRAY wurde von Swissmedic per 24. März 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„PIQRAY wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormon-Rezeptor (HR)-positiven, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) -negativem fortgeschrittenem Brustkrebs mit einer PIK3CA-Mutation nach Fortschreiten der Erkrankung, wenn die Patienten zuvor eine endokrine Therapie einschliesslich eines Aromatase-Inhibitors erhalten haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkungsmechanismus

Alpelisib ist ein Subunit-spezifischer Inhibitor des Isoform α der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K α) - der Klasse I.

Lipidkinasen der Klasse I PI3K spielen eine zentrale Rolle für den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg.

Gain-of-Function-Mutationen im Gen, das für die katalytische α -Untereinheit von PI3K (PIK3CA) kodiert, führen zur Aktivierung von PI3K α ; dies manifestiert sich durch eine erhöhte Lipidkinase-Aktivität, eine wachstumsfaktorunabhängige Aktivierung des Akt-Signalwegs, zelluläre Transformation und Tumorbildung in einer Vielzahl von präklinischen Modellen.

Studie 1 (SOLAR-1)

André F et al, Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, in: N Engl J Med. 2019 May 16; 380(20): 1929-1940

Design

Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3 Studie zur Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib plus Fulvestrant bei Männern und postmenopausalen Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs, welche unter oder nach Aromatase-Inhibitor-Therapie ((neo-) adjuvanter Einsatz oder Einsatz bei fortgeschrittener Erkrankung) progredient waren.

Der Mutationsstatus auf PIK3CA wurde mit einem Studien-spezifischen Assay aus Tumorgewebe bestimmt. Das Assay prüft auf folgenden PIK3CA Mutationen: C420R, E542K, E545A, E545D (1635G>T only), E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R, and H1047Y.

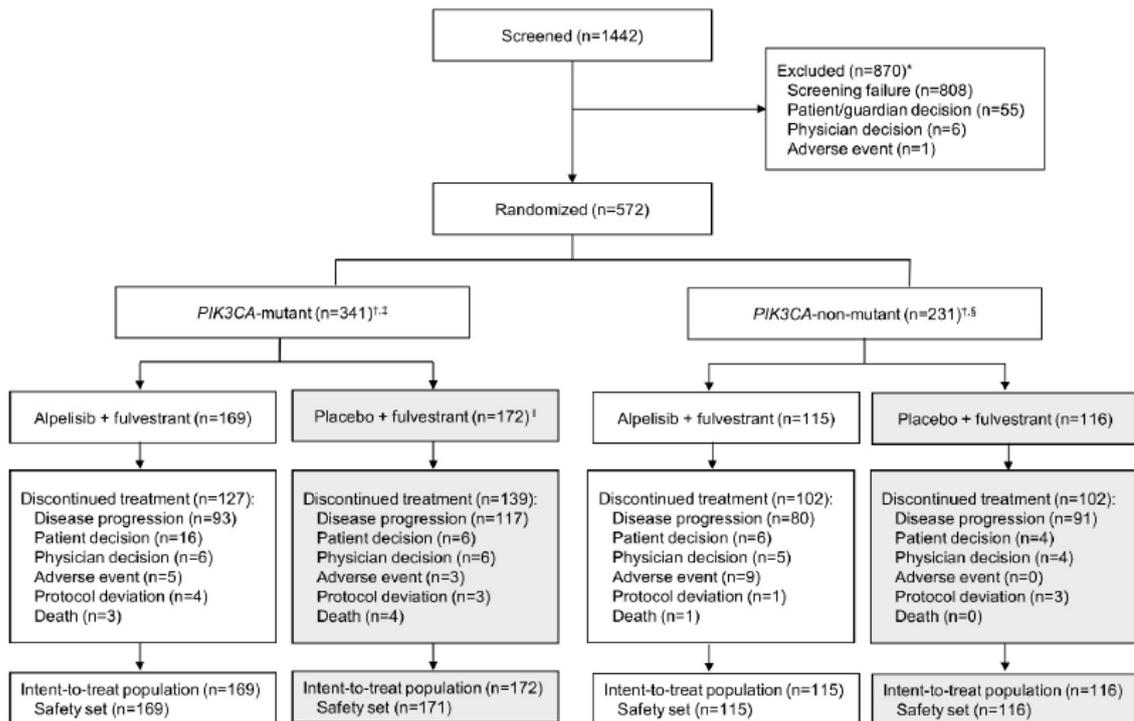
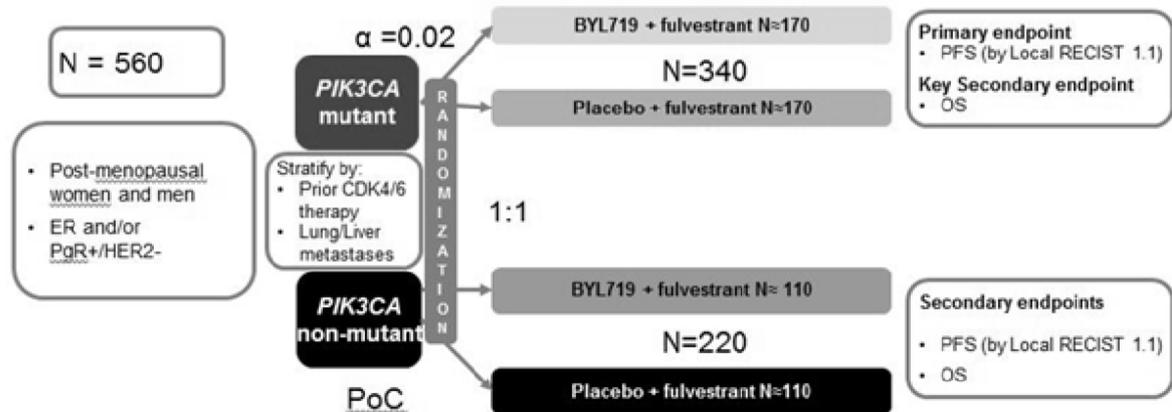


Figure 4: Study Design – Study CBYL719C2301



➔ **Einseitiges Signifikanzniveau in der mutierten Kohorte 2%** (genau: 0.0199 für die finale Analyse und 0.0001 für die Interimsanalyse) (0.5% (einseitig) wurde auf die Wildtyp-Kohorte verwendet).

Es wurde ein hierarchisches Testprozedere gewählt: Nur wenn das PFS signifikant war, konnte das OS statistisch ausgewertet werden. Mit einem group sequential design wurde der Kontrolle der overall type-I error rate Rechnung getragen. Geplant waren 3 PFS-Analysen: eine Futility-Interimsanalyse, eine Interimsanalyse der Wirksamkeit und eine finale PFS Analyse nach ungefähr 243 Events. Zwei OS-Analysen waren geplant: die erste Analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, und die zweite OS-Analyse nach rund 151 Todesfällen. Für weitere sekundäre Endpunkte gab es keine Anpassung für multiples Testen.

Intervention:

Die Patienten (N=572, davon N=341 mit PIK3CA-Mutation im Tumorgewebe) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder PIQRAY 300 mg plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant.

Experimenteller Arm (N=169 der PIK3CA-mutierten Kohorte):

Alpelisib 300mg, 1mal täglich oral (kontinuierlich) in Kombination mit Fulvestrant (500mg intramuskulär an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, dann jeweils an Tag 1 in den darauffolgenden 28-Tage-Zyklen)

Kontrollarm (n=172 der PIK3CA-mutierten Kohorte):

Placebo 1mal täglich oral (kontinuierlich) in Kombination mit Fulvestrant (500mg intramuskulär an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, dann jeweils an Tag 1 in den darauffolgenden 28-Tage-Zyklen)

Die Patienten durften während der Studie oder nach dem Fortschreiten der Erkrankung nicht von Placebo auf PIQRAY-Behandlung wechseln. Dosisreduktionen waren für Alpelisib möglich, aber nicht für Fulvestrant. Die Patienten wurden bis zur Progression oder Tod oder unakzeptabler toxischer Effekte behandelt.

Einschlusskriterien (nicht abschliessend)

- ◆ Bei Frauen: postmenopausaler Status
- ◆ Identifizierter PIK3CA Status
- ◆ Patienten hatten
 - entweder einen Rückfall mit dokumentierter Progression unter (neo-)adjuvanter endokriner Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, ohne dass eine Behandlung für eine metastasierte Erkrankung stattgefunden hat,
 - oder einen Rückfall mit dokumentierter Progression mindestens 12 Monate nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie sowie einer nachfolgenden, dokumentierten Progression unter oder nach einer einzigen endokrinen Therapie (only one line of endocrine therapy) für die metastasierte Erkrankung
 - oder eine neu diagnostizierte fortgeschrittene Erkrankung mit Rückfall (mit dokumentierter Progression) unter oder nach einer einzigen endokrinen Therapie (only one line of endocrine therapy)
- ◆ Patienten hatten einen Rückfall oder eine Progression unter oder nach einer Aromatase-Inhibitor-Therapie (Letrozol, Anastrozol, Exemestane)
- ◆ Patienten hatten (histologisch oder zytologisch bestätigten) HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs
- ◆ Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1. oder mindestens 1 lytische Knochenläsion

Ausschlusskriterien:

- ◆ Patienten mit viszeraler Erkrankung oder disease burden, welche eine endokrine Therapie ausschliesst
- ◆ Endokrin-behandlungsnaive Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs
- ◆ Vorgehende Chemotherapie (ausser neoadjuvant/adjuvante Chemotherapie), Fulvestrant, ein PI3K, mTOR oder AKT-Inhibitor (vorgehende Therapie mit CDK4/6-Inhibitor war erlaubt)
- ◆ Patienten mit inflammatorischem Brustkrebs
- ◆ Patienten mit Child pugh Score B oder C
- ◆ Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I oder unkontrolliertem Typ II
- ◆ ECOG \geq 2
- ◆ Patienten mit ZNS-Involvierung (ausser mit stabilem ZNS-Tumor nach Abschluss einer Therapie, welche mindestens 4 Wochen zurückliegt, es erfolgt keine Steroidbehandlung oder enzyminduzierende antiepileptische Therapie)
- ◆ Patienten mit Rückfall und dokumentierter Progression mehr als 12 Monate nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne Behandlung für die metastasierte Erkrankung.

Stratifizierung:

Die Randomisierung wurde nach Anwesenheit von Lungen- und/oder Lebermetastasen und einer vorherigen Behandlung mit (einem) CDK4/6-Inhibitor(en) stratifiziert.

Baseline Charakteristika

Studienteilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 63 Jahren (Bereich 25 bis 92). 44.9 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter und < 85 Jahre alt. N=1 Patienten waren männlich.

97.7 % der Patienten hatten eine vorherige Hormontherapie erhalten und 47,8 % der Patienten hatten bereits eine metastasierte Erkrankung und 51.9 % hatten zuletzt eine adjuvante Therapie erhalten.

170 Patienten (49,9 %) hatten Leber-/Lungenmetastasen. Nur 20 (5,9 %) Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit (einem) CDK4/6-Inhibitor(en) erhalten.

Insgesamt galten 85,6 % der Patienten als endokrin resistent; eine primäre endokrine Resistenz wurde bei 13,2 % und eine sekundäre endokrine Resistenz¹ bei 72,4 % der Patienten beobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 20 Monate.

	PIK3CA mutierte Kohorte		PIK3CA nicht mutierte Kohorte	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N=169	N=172	N=115	N=116
Anzahl metastatic sites – N (%)				
0	0	1 (0.6)	0	0
1	63 (37.3)	52 (30.2)	44 (38.3)	33 (28.4)
2	58 (34.2)	60 (34.9)	35 (30.4)	38 (32.8)
≥ 3	48 (28.4)	59 (34.3)	36 (31.1)	45 (38.8)
Prior treatment – n (%)²				
Any CDK4/6 Inhibitor	9 (5.3)	11 (6.4)	7 (6.1)	8 (6.9)
Tamoxifen	59 (34.9)	62 (36.0)	37 (32.2)	50 (43.1)
Chemotherapy ³	101 (59.8)	107 (62.2)	78 (67.8)	72 (62.1)
neoadjuvant	25 (14.8)	29 (16.9)	20 (17.4)	23 (19.8)
adjuvant	78 (46.2)	86 (50.0)	64 (55.7)	58 (50.0)
Line of treatment in advanced disease – n (%)⁴				
Firstline	88 (52.1)	89 (51.7)	72 (62.6)	61 (52.6)
Second Line	79 (46.7)	82 (47.7)	44 (38.3)	52 (44.9)
Endocrine status – n (%)				
Primary resistance	23 (13.6)	22 (12.8)	31 (27.0)	26 (22.4)
Secondary resistance	120 (71.0)	127 (73.8)	66 (57.4)	65 (56.0)
Sensitive	20 (11.8)	19 (11.0)	16 (13.9)	20 (17.2)

Endpunkte

Primärer Wirksamkeitsempunkt:

Progressionsfreies Überleben (PFS, prüfarzt-beurteilt).

Sekundäre Wirksamkeitsempunkte:

Overall Survival, Overall response Rate, Safety.

Die Resultate im Überblick:

Die Wirksamkeitsergebnisse in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten, die PIQRAY plus Fulvestrant erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo plus Fulvestrant erhielten (Hazard Ratio [HR] = 0.65 mit 95 % KI: 0.50; 0.85, einseitig stratifizierter Log-Rank-Test p = 0,00065), mit einer geschätzten Risikoreduktion von 35 % im Hinblick auf Krankheitsprogression oder Tod. Zum Zeitpunkt Monat 12 betrug der Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben im Alpelisib-Fulvestrant-Arm 46.3% und im Placebo-Fulvestrant-Arm 32.9%.

¹ **Primary resistance** was defined as relapse within 24 months on adjuvant endocrine therapy or progression within 6 months on endocrine therapy for advanced disease. **Secondary resistance** was defined as relapse after ≥24 months on adjuvant endocrine therapy, relapse within 12 months of ending adjuvant endocrine therapy, or progression after ≥6 months on endocrine therapy for advanced disease. Subjects who relapsed ≥12 months after completion of adjuvant endocrine therapy with no treatment for advanced disease were defined as endocrine sensitive.

² All subjects previously received treatment with an aromatase inhibitor

³ (neo)adjuvant disease only. Subjects may have received chemotherapy in both the neo-adjuvant and adjuvant settings.

⁴ Three subject, two from the alpelisib group and one from the placebo group were excluded due to protocol deviations.

Die primären PFS-Ergebnisse wurden durch konsistente Ergebnisse aus einer Bewertung durch das verblindete unabhängige Bewertungsgremium (Blinded Independent Review Committee, BIRC) gestützt, die eine zufällig ausgewählte Untergruppe von 50 % der randomisierten Patienten umfasste (HR: 0.48 mit 95% KI: [0.32; 0.71]). Die Untergruppenanalysen im Hinblick auf das PFS nach Stratifikationsfaktoren bei Randomisierung zeigten einen homogenen und allgemein einheitlichen prüfartzbeurteilten Behandlungseffekt über die wichtigsten demographischen und prognostischen Faktoren hinweg zugunsten des Alpelisib-Armes, unabhängig von der CDK4/6-Vorbehandlung, welche bei 20 Patienten vorlag, und dem Vorhandensein oder Fehlen von Lungen-/Lebermetastasen. Zum Zeitpunkt der abschliessenden PFS-Analyse waren die Daten zum Gesamtüberleben mit 92 von 178 Todesfällen für die abschliessende Analyse nicht ausgereift, was einem Informationsanteil von 51.7% entspricht. Die Behandlung mit der Kombination von PIQRAY plus Fulvestrant war in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation im Vergleich zu Placebo plus Fulvestrant mit Verbesserungen der ORR verbunden. Die ORR betrug 26.6% (95% KI: 20.1; 34.0) in der Behandlungsgruppe, die PIQRAY plus Fulvestrant erhielt, und 12.8% (95% KI: 8.2; 18.7) bei der Behandlungsgruppe, die Placebo plus Fulvestrant erhielt. Für Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Studienbeginn betrug die ORR in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation 35.7% (95% KI: 27.4; 44.7) in der Behandlungsgruppe, die PIQRAY plus Fulvestrant erhielt, und 16.2% (95% KI: 10.4; 23.5) in der Behandlungsgruppe, die Placebo plus Fulvestrant erhielt.

In der Kohorte mit PIK3CA-Mutation betrug die mediane follow-up-Dauer von der Randomisierung bis zum Datenschnitt 20 Monate. Auch wenn es im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (Kohorte mit PIK3CA-mutierten Tumoren) häufiger zu einem Ansprechen kam, war die mediane DoR (Duration of Response) interessanterweise im Alpelisib-Arm kürzer als im Kontrollarm: 12.6 Monate (95% KI 8.8 – 18.5) versus 14.8 Monate (95% KI: 10.1, NE) ⁵.

In der PIK3CA-mutierten Kohorte beendeten 55% der Patienten im Alpelisib-Arm progressionsbedingt die Therapie, im Kontrollarm 68%. Die Therapie wurde im Alpelisib-Arm (PIK3CA-Kohorte) bei 9.5% der Patienten aufgrund „Subject/guardian decision“ beendet und im Kontrollarm bei 3.5% der Patienten.

Das **mediane OS** war in der PIK3CA-Kohorte noch nicht erreicht für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm (95% KI: 28.1, NE) und war 26.9 Monate (95% KI: 21.9, NE) für den Kontrollarm. Finale OS-Daten werden für August 2022 erwartet. Die erste Interimsanalyse für das OS war statistisch nicht signifikant und es verbleibt kein Anteil am Signifikanzniveau, das für eine zusätzliche, zweite statistische Analyse verwendet werden könnte. Die OS-Daten sind unreif, und statistische Signifikanz kann nur für das prüfartzbeurteilte PFS beansprucht werden.

<i>Kohorte mit PIK3CA-Mutation</i>	PIQRAY + Fulvestrant N=168	Placebo + Fulvestrant N=172	Hazard Ratio (HR)	p-Wert (einseitig stratifizierter Log-Rank-Test)
Medianes PFS (Monate, 95% KI), radiologische Beurteilung durch den Prüfartz				
PFS Kohorte mit PIK3CA Mutation (N=341)	11.0 (7.5 – 14.5)	5.7 (3.5 – 7.4)	0.65 (0.50 – 0.85)	0.00065
Medianes PFS (Monate, 95% KI), Beurteilung durch verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium (BIRC), wobei kein volles BIRC-Review durchgeführt wurde → rund 50% der Kohorte				
PFS Kohorte mit PIK3CA Mutation (N=173)	11.1 Monate (7.3 – 16.8)	3.7 (2.1 – 5.6)	0.48 (0.32 – 0.71)	n/a
Objektive Ansrechsrate (ORR) Gesamtkollektiv (FAS) (keine signifikanten Unterschiede in der Population der PIK3CA nicht-mutierten Tumore)				
ORR Kohorte mit PIK3CA Mutation	26.6 (20.1 – 34.0)	12.8 (8.2 – 18.7)	n/a	0.0006 (nominal) ⁶
Objektive Ansrechsrate (ORR) bei Patienten mit messbarer Erkrankung				
ORR	N=126: 35.7	N=136: 16.2	n/a	0.0002 (nominal)

⁵ Quelle: FDA-Review

⁶ Resultate rein explorativ, da kein Anteil am Signifikanzniveau diesem Endpunkt zugewiesen wurde.

Kohorte mit PIK3CA Mutation	(27.4 – 44.7) 1 CP	(10.4 – 23.5) 2 CP		
-----------------------------	-----------------------	-----------------------	--	--

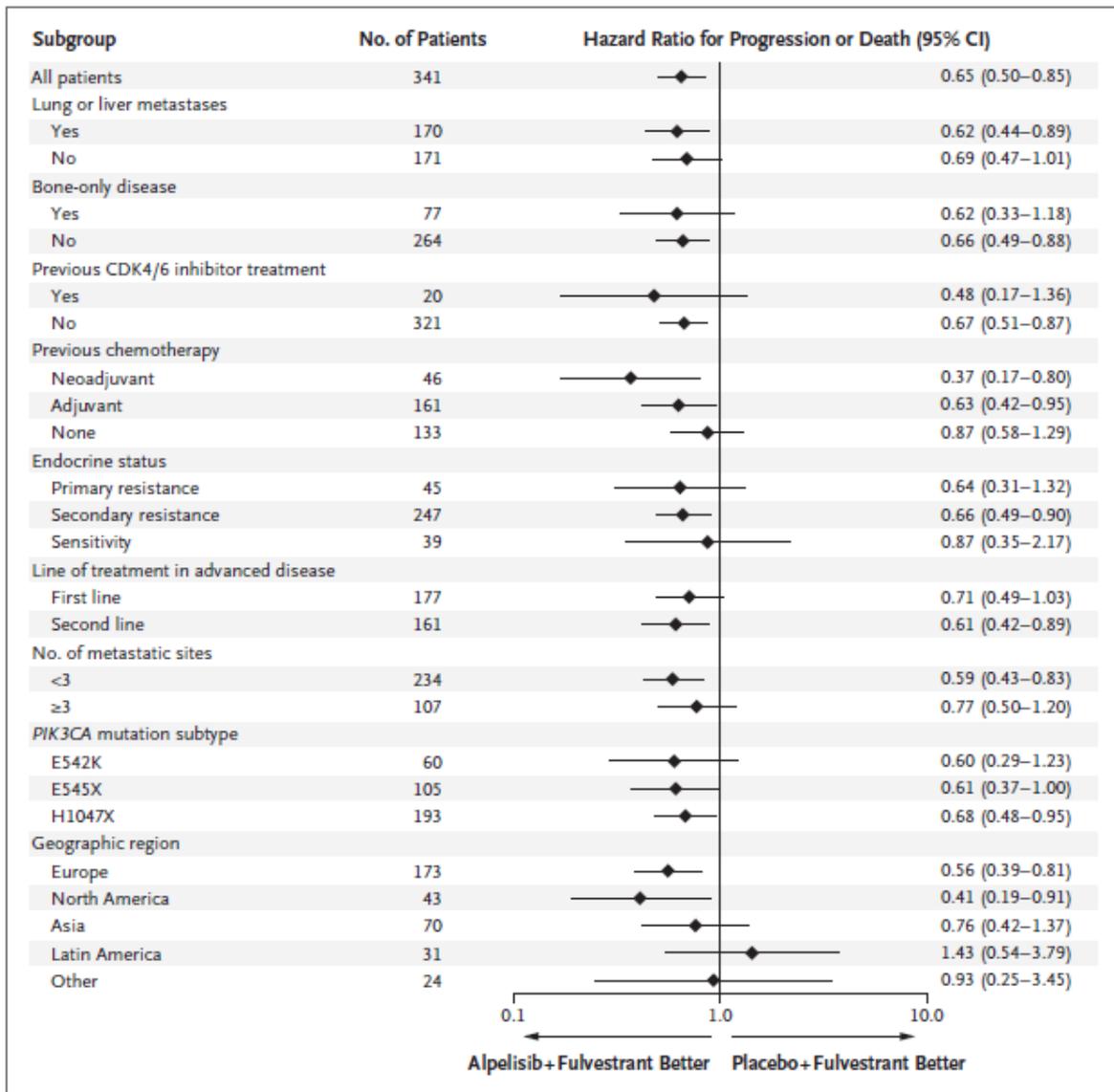
In der **Kohorte ohne PIK3CA-mutierte Tumore** (wildtype), betrug die Hazard Ratio (PFS) 0.85 (95% CI: 0.58 – 1.25). Das mediane PFS betrug im Alpelisib-Fulvestrant-Arm (wildtype Kohorte) 7.4 Monate (95% CI, 5.4 – 9.3) und 5.6 Monate (95% CI, 3.9 – 9.1) im Placebo-Fulvestrant-Arm. Zum Zeitpunkt Monat 12 betrug der Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben im Alpelisib-Fulvestrant-Arm 28.4% der Patienten und im Placebo-Fulvestrant-Arm 22.2%.

Studienteilnehmer mit PIK3CA-Wildtyp-Tumoren hatten im Kontrollarm ein geschätztes medianes PFS von 5.6 Monaten (95% KI: 3.9 – 9.1) verglichen mit 5.7 Monaten (95% KI: 3.7 – 7.4) für Studienteilnehmer mit PIK3CA-mutierten Tumoren. Die Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit PIK3CA-mutiertem und PIK3CA-wildtyp HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs unter Monotherapie mit Fulvestrant einen ähnlichen Outcome haben.

In der nicht-mutierten PIK3CA-Kohorte wurde das Proof-of-Concept-Kriterium für das prüfartz beurteilte PFS (HR ≤ 0.60 und posterior probability dass der wahre HR-Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 90% < 1 ist) nicht erreicht, was auf eine fehlende Wirksamkeit in dieser Population hinweist.

Die mediane Follow-up-Dauer betrug in dieser Wildtype-Kohorte 7.4 Monate.

Der Forest-Plot zu den Subgruppen in Bezug auf HR (PFS) sieht in der PIK3CA-mutierten Kohorte wie folgt aus:



Sicherheit / Verträglichkeit

In der gesamten Studienpopulation waren die häufigsten Grad 3 oder Grad 4 adverse events (AE) Hyperglykämie (36.6% in der Alpelisib-Fulvestrant-Gruppe versus 0.7% in der Placebo-Fulvestrant-

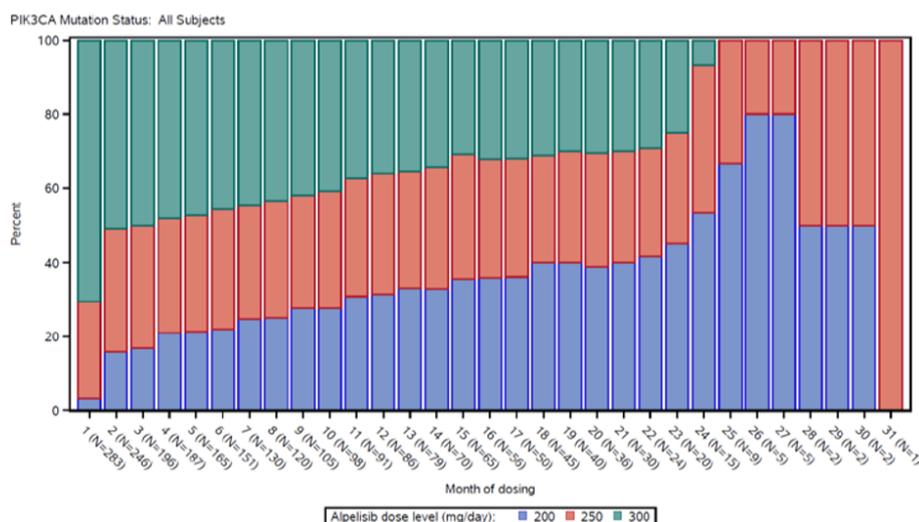
Gruppe) und Rash (9.9% versus 0.3%). Diarrhoe Grad 3 trat bei 6.7% der Patienten in der Alpelisib-Fulvestrant-Gruppe im Vergleich zu 0.3% in der Placebo-Fulvestrant-Gruppe. Der Anteil an Patienten, welche die AE-bedingt die Behandlung abbrachen betrug 25% für Alpelisib und 4.2% für Placebo. PIQRAY kann zur QTc-Verlängerung führen. PIQRAY kann zu schweren Hautreaktionen führen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema Multiforme (EM)) und eine Therapie mit PIQRAY darf bei Patienten mit SJS, EM, DRESS-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse nicht eingeleitet werden. Die Behandlung mit PIQRAY kann mit einer Hypokaliämie assoziiert sein. Pneumonitis ist ein Klasseneffekt bei PI3K/mTOR-Inhibitoren.

Das Interaktionspotenzial von Alpelisib ist beachtlich: gemeinsame Verabreichung mit CYP3A4 Induktoren (Alpelisib wird über CYP3A4 metabolisiert) oder BCRP (breast cancer resistance protein) - Inhibitoren ist zu vermeiden, und bei gemeinsamer Verabreichung von Alpelisib mit CYP2C9 Substraten kann die Alpelisib-Aktivität vermindert sein. Alpelisib ist ein zeitabhängiger CYP3A4-Inhibitor und ein CYP3A4-Induktor, ein CYP2B-Induktor, ein CYP2C9-Induktor. Das Interaktionspotenzial von Alpelisib für CYP2C8 und CYP2C19 ist noch nicht evaluiert worden. In vitro inhibierte Alpelisib auch P-gp.

Die Anfangsdosierung von 300mg pro Tag wird als hoch eingestuft: 75% der Patienten hatten eine Dosisanpassung (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung) und 25% der Patienten mussten die Therapie abbrechen aufgrund einer Hyperglykämie, Diarrhoe, Rash.

Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 1.81 Monate. In der verbleibenden Behandlungsperiode nahmen 40% der Patienten eine tägliche Dosis von 300mg ein, 30% eine Dosis von 250mg ein und 30% eine Dosis von 200mg⁷.

Figure 2: Stacked Column plot of alpelisib dose level by treatment month/cycle in SOLAR-1



Source: Figure 1-1 of Applicant's response to FDA IR conveyed on January 31, 2019.

Medizinische Leitlinien

ESMO

It is currently unknown how the different combinations of endocrine + targeted agents compare with each other, and with single ChT (chemotherapy). Trials are ongoing.

Multigene sequencing assesses four different sets of alterations. First, it can detect level I/II alterations, i.e. a few alterations for which targeted therapies provide clinical benefit (level I) or objective responses (level II). In breast cancer, there are five somatic genomic alterations that have been associated with objective response in phase I/II trials. These are PIK3CA, AKT1, ERBB2, ESR1 mutations and NTRK fusions. There is not yet evidence from prospective randomised trials that targeting these alterations improves survival. Second, multigene panels can detect genomic alterations associated with drug sensitivity in pre-clinical models, but for which clinical evidence of actionability is lacking (level III). In breast cancers there are 15–20 level III genomic alterations, including genomic alterations on TP53, MAP2K4,

⁷ Quelle: FDA Review

PIK3R1, SF3B1, ATM, ATR, NOTCH etc. alterations. Third, multigene panels can detect genomic alterations located on other cancer-related genes (several hundreds), for which pre-clinical and clinical studies are lacking (level IV). There is no evidence that matching a therapy to these level IV alterations improves outcome. Multigene panels can also detect mutational load, mutational processes and genomic score, including mismatch repair (MMR) deficiency and microsatellite instability (MSI). There is evidence that MSI can be used to match patients to immune checkpoint inhibitors. There is currently no evidence from prospective clinical trials (e.g. SAFIR and SHIVA trials) that using a multigene panel improves outcome of patients. The current potential value of using multigene panels is only to steer patients to clinical trials exploring the efficacy of PI3K, AKT, HER2, NTRK inhibitors or selective oestrogen receptor degraders (SERDs). Moreover, it is important to recognise that the wide use of multigene panels outside of a research program could generate an increase in the use of drugs off-label despite the lack of evidence that patients truly benefit from this practice. However, multigene panels could be used to detect MMR/MSI if the assay includes the relevant markers, and direct patients toward the use of pembrolizumab in the USA. It is important to note that almost half of the panel considered that there is insufficient data to issue guidelines regarding what to do in the presence of an MSI-high (MSI)/MMR deficiency or NTRK fusion. In conclusion, multigene assays should not be used in routine clinical practice for breast cancer patients (with possible exception of MMR/MSI in the USA only). These assays should be used in context of molecular triage programs where patients are potential candidates for appropriately targeted clinical trials.

AGO

Endokrine Mono-Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom:

- ◆ Fulvestrant 500mg
- ◆ Aromatase-Inhibitor
- ◆ Tamoxifen
- ◆ Fulvestrant 250mg + Anastrozol
- ◆ Frühere Behandlungslinien wiederholen

Endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom:

- ◆ CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant
- ◆ Abemaciclib Monotherapie
- ◆ Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)
- ◆ Everolimus
 - + Exemestan
 - + Tamoxifen
 - + Letrozol
 - + Fulvestrant

NCCN Version 1.2021

Systemic therapy for ER- and/or PR-positive recurrent or stage IV (M1) disease:

HER2-Negative and Postmenopausal 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 (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1)^b ± non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^b • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1) • Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) • Selective estrogen receptors modulator (tamoxifen or toremifene) • Steroidal aromatase inactivator (exemestane) 	<p>Preferred Regimens</p> <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)^c • For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options (see BINV-R)^{c,d} • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{c,f} • Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) • Steroidal aromatase inactivator (exemestane) • Selective ER down-regulator (fulvestrant) • Selective estrogen receptors modulator (tamoxifen or toremifene)
<p>Useful in Certain Circumstances^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^{c,e} 	

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	<i>BRCA1</i> mutation <i>BRCA2</i> mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative ^b	<i>PIK3CA</i> activating mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant ^d	Category 1	Preferred second-line therapy
HR-negative/ HER2-negative ^c	PD-L1 expression • Threshold for positivity: ≥1% on tumor-infiltrating immune cells	IHC	Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel ^e	Category 1	Preferred first-line therapy ^h
			Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^e	Category 1	
Any	<i>NTRK</i> fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib ^f Entrectinib ^f	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances ^g
Any	MSI-H/dMMR TMB-H (≥10 muts/mb)	IHC, PCR (tissue block) NGS	Pembrolizumab ^g	Category 2A	Useful in certain circumstances ^f

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direktvergleichende Studien beispielsweise mit CDK4/6-Inhibitoren versus PI3K-Inhibitoren gibt es nicht. Inwiefern Patienten mit einem PIK3CA-mutiertem Tumor nicht auch von einer CDK4/6-Inhibitortherapie profitieren könnten ist unklar. Die PIK3CA-Treibermutation wird mit CDK4/6-Inhibitor-Resistenz in Verbindung gebracht (bzw. diese Assoziation wird diskutiert) und es laufen Studien, welche die Dreierkombination Endokrine Therapie+CDK4/6-Inhibitor+PIK3-Inhibitor versus eine Zweierkombination vergleichen.

Die optimalen Therapiesequenzen sind noch unklar

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Kohorte mit PIK3CA-Mutation konnte das PFS im Alpelisib-Fulvestrant-Arm von 5.7 Monaten auf 11 Monate verbessert werden (im Vergleich zu Placebo-Fulvestrant).

Die Toxizität von Alpelisib ist beachtlich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung von PIQRAY beträgt 1 mal täglich 300mg (2x150mg Filmtabletten) nach einer Mahlzeit. Empfehlungen zur Dosisenkung: siehe Fachinformation (2 Dosisenkungen sind angegeben.)

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

FDA

Die FDA äussert sich wie folgt:

The FDA agrees with the point estimates of the applicant's subgroup analyses, but disagrees with the promotional nature of the applicant's language, i.e. "substantial improvement" and "in the current treatment landscape." This language is misleading and implies that alpelisib has demonstrated superior efficacy to the full landscape of currently available therapy in patients with endocrine-resistant cancer, visceral metastases, prior use of a CDK4/6 inhibitor, or second-line use, which is not true. The HRs in the subgroup analyses are comparable to those in the PIK3CA mutant ITT population for the comparison of alpelisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant. There are no comparative data to support that alpelisib plus fulvestrant has superior efficacy to other approved combinations of endocrine therapy plus kinase or CDK4/6 inhibitors. No alpha has been allocated to the subgroup analyses, and therefore all results should be considered exploratory. Importantly, the analysis of PFS for patients with prior CDK4/6 inhibitor is based upon only 20 patients, 9 of whom were randomized to alpelisib. The confidence interval for the PFS hazard ratio is accordingly wide and crosses 1 [HR 0.48 (95% CI: 0.17, 1.36)].

The available data do not provide compelling evidence that patients whose tumors have PIK3CA mutations derive lesser benefit from the combinations of endocrine therapy plus CDK inhibitor that represent the current U.S. standard of care in the indicated patient population.

Superior efficacy was not demonstrated for the combination of alpelisib plus fulvestrant compared to placebo plus fulvestrant in the PIK3CA-wildtype cohort, and therefore use of alpelisib plus fulvestrant should be limited to the PIK3CA-mutated population, as reflected in the indication for which approval is recommended.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Auszug ohne Indikation bei Männern):

Fragestellung	Indikation	Zweckmässige Vergleichstherapie
Postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation		
A1	Postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer oder ▶ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▶ Anastrozol oder ▶ Letrozol oder ▶ Fulvestrant oder ▶ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind <p>→ Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium</p>
B1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie,	<p>Eine weitere endokrine Therapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder

	welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▶ Tamoxifen oder ▶ Anastrozol oder ▶ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. → Zweitlinientherapie oder Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium
--	--	--

Ergebnisse

Studienpool:

Für die Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ist die Studie SOLAR-1 relevant, in der die Kombination aus Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird. Die Studie SOLAR-1 ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Fragestellungen A1 und B1 abzuleiten.

Fragestellungen A1 und B1

Studiencharakteristika

Die Studie SOLAR-1 ist eine RCT, in die postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Im Hinblick auf die Vortherapie mussten die Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression während oder nach einer endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer aufweisen, wobei es sich nicht um die zuletzt erhaltene Therapie handeln musste. Die endokrine Therapie konnte sowohl im fortgeschrittenen Stadium erfolgt sein, als auch ausschließlich (neo-)adjuvant oder beides. Mehr als 1 endokrine Therapie zur Behandlung im fortgeschrittenen Stadium war jedoch nicht erlaubt.

Im Rahmen des Screenings wurde das Tumormaterial auf eine vorhandene PIK3CA-Mutation hin untersucht und die Patientinnen und Patienten entweder der Gruppe mit PIK3CA-Mutation oder ohne PIK3CA-Mutation zugeordnet. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Gruppe mit PIK3CA-Mutation relevant. In diese Gruppe wurden insgesamt 341 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss-to-Follow-up, Tod oder Abbruch der Behandlung aus jeglichen anderen Gründen erfolgen. Ein Behandlungswechsel von Placebo auf Alpelisib war nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gruppe mit PIK3CA-Mutation, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt zum 23.04.2020 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben handelt.

Relevante Teilpopulationen

Für die Fragestellung A1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Davon umfasst sind 88 Patientinnen im Interventions- und 89 Patientinnen im Komparator-arm (Teilpopulation A1).

Für die Fragestellung B1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Dies umfasst 79 Patientinnen im Interventions- und 82 Patientinnen im Komparator-arm (Teilpopulation B1).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist jeweils nur für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben niedrig. Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten, für die verwertbare Auswertungen vorliegen, besteht jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für beide Fragestellungen (A1 und B1) für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass prinzipiell jeweils nur ein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Ergebnisse zu Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 [EORTC QLQ-C30]), Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]), Gesundheitszustand (European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala [EQ-5D-5L VAS])

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zu Schmerz, erhoben anhand des BPI-SF und zum Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D-5L liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

Für den Endpunkt schwere UEs, operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zu Schmerz, erhoben anhand des BPI-SF und zum Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D-5L liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

Für den Endpunkt schwere UEs, operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.**

Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant**.

Nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Fragestellung	Indikation	Zweckmässige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens
A1	Postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer oder ▶ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▶ Anastrozol oder ▶ Letrozol oder ▶ Fulvestrant oder ▶ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind <p>→ Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium</p>	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.
B1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	<p>Eine weitere endokrine Therapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▶ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▶ Tamoxifen oder ▶ Anastrozol oder ▶ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▶ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

		→ Zweitlinientherapie oder Folgelinientherapie im fort- geschrittenen Stadium	
--	--	---	--

Die Beschlussfassung des G-BA wird per Mitte Februar 2021 erwartet.

NICE

NICE is unable to make a recommendation on alpelisib (PIQRAY) with fulvestrant for treating hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-positive advanced breast cancer because Novartis did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Arzneimitteln, welche die Prognose von Patientinnen mit *PIK3CA*-mutiertem HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs verbessert, insbesondere auch bei Patientinnen mit Therapieresistenz.

Der Platz in der Therapielandschaft und die Frage der optimalen Therapiesequenz sind noch unklar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden,
- zu folgenden FAP

	FAP	PP
PIQRAY 150mg 28 Filmtabletten	Fr. 2'082.12	Fr. 2'345.05
PIQRAY 150mg 56 Filmtabletten	Fr. 4'164.24	Fr. 4'514.35
PIQRAY 200mg + 50mg 14 + 14 Filmtabletten	Fr. 2'082.12	Fr. 2'345.05
PIQRAY 200mg + 50mg 28 + 28 Filmtabletten	Fr. 4'164.24	Fr. 4'514.35
PIQRAY 200mg 28 Filmtabletten	Fr. 4'164.24	Fr. 4'514.35

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 29.02.2024:

„Zur Behandlung ausschliesslich in Kombination mit Fulvestrant von postmenopausalen Frauen mit Hormon-Rezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer PIK3CA-Mutation nach Fortschreiten der Erkrankung, wenn die Patienten zuvor eine endokrine Therapie einschliesslich eines Aromatase Inhibitors erhalten haben:

- als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium nach Progression während neoadjuvanter oder adjuvanter endokriner Therapie oder nach Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanter endokriner Therapie
- als Zweitlinientherapie nach Versagen der endokrinen Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium.

Kein Einsatz bei viszeraler Krise.

Keine vorangehende Chemotherapie (ausser neoadjuvant/adjuvante Chemotherapie).

Keine vorangehende Therapie mit einem der folgenden Arzneimittel: Fulvestrant, PI3K-Inhibitor, mTOR-Inhibitor oder AKT-Inhibitor.

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

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin auf jede bezogene Packung PIQRAY einen festgelegten Betrag des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung je Packungsgrösse und Dosisstärke bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesen Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:

1) Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

Zusätzlich ist Folgendes einzureichen:

- Relevante Publikationen, inklusive Publikationen ausländischer Behörden
 - Therapierelevante Änderungen in anerkannten nationalen und internationalen Guidelines
 - Angaben zu Anzahl der Fälle ausserhalb der Fachinformation (off-label) und/oder Limitierung von PIQRAY getrennt nach Indikationen
 - Einreichung der aufdatierten Analysen des Gesamtüberlebens der pivotalen Studie C2301
- 2) Die Novartis Pharma Schweiz AG verpflichtet sich, dem BAG einmal jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis zum 30. April des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Neuaufnahmegesuches vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattungen pro Krankenversicherer, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Meldung der Anzahl getätigten Rückvergütungen soll erstmals per 31. Dezember 2021 mit einer Meldefrist per 30. April 2022 erfolgen.
- 3) Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Novartis Pharma Schweiz AG den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung PIQRAY bekannt geben, der von der ZulassungsinhaberIn zurückerstattet wird. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform publiziert werden.
- 4) Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn Novartis Pharma Schweiz AG soweit erforderlich Einsicht in den mit vorliegender Verfügung festgelegten wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- 5) 18 Monate nach befristeter Aufnahme von PIQRAY in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von PIQRAY basierend auf dem APV zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von PIQRAY in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen. Liegt der APV 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuell publizierten FAP gemäss dieser Verfügung, so ist der FAP auf den neu ermittelten APV zu senken. Die Höhe der Rückerstattungen ist entsprechend anzupassen.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 29. Februar 2024.