

Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT 13.04.2021 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juli 2020):

Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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 Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

- b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↓↓	Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/ Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil in der Skala soziale Funktion.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapie- abbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	statistisch signifikanter Vorteil
Morbidität	↓↓	Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/ Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil in der Skala soziale Funktion.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-81) und dem Addendum (A21-05) sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapie- abbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie SOLAR-1: Apelisib plus Fulvestrant vs. Placebo plus Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmig

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 23.04.2020

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte

Mortalität

Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben /-Mortalität					
	88	41,9 [34,1; n. b.] 41 (46,6)	89	34,5 [24,3; 46,7] 49 (55,1)	0,78 [0,51; 1,19]; 0,253
Subgruppen nach Art der Erkrankung:					
Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden	44	40,6 [30,23; n. e.] 21 (47,7)	47	22,2 [17,68; 29,27] 35 (74,5)	0,52 [0,30; 0,91]; 0,020 AD: +18,4 Monate
Lungen- und/oder Lebermetastasen nicht vorhanden	44	41,9 [31,87; n. e.] 20 (45,5)	42	n. e. [41,30; n. e.] 14 (33,3)	1,49 [0,74; 3,01]; 0,256
Interaktion					0,036

Morbidität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben^b					
	88	11,0 [7,26; 15,93] 61 (69,3)	89	6,8 [3,55; 9,26] 76 (85,4)	0,51 [0,32; 0,82]; 0,005 AD: +4,2 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)					
Fatigue	88	15,4 [3,9; 33,1] 41 (46,6)	89	16,6 [11,0; n. e.] 29 (32,6)	1,33 [0,82; 2,15]; 0,264
Übelkeit und Erbrechen	88	9,2 [4,2; n. e.] 38 (43,2)	89	n. e. [19,6; n. e.] 17 (19,1)	2,44 [1,37; 4,35]; 0,002 AD: n.b.
Schmerzen	88	14,7 [7,5; 27,6] 37 (42,0)	89	7,5 [3,7; 14,7] 38 (42,7)	0,80 [0,50; 1,26]; 0,332
Dyspnoe	88	16,6 [7,4; n. e.] 35 (39,8)	89	19,4 [5,7; n. e.] 29 (32,6)	1,04 [0,63; 1,70]; 0,879
Schlaflosigkeit	88	22,1 [11,0; 34,4] 36 (40,9)	89	22,1 [7,5; n. e.] 29 (32,6)	0,96 [0,58; 1,58]; 0,883
Appetitverlust	88	4,2 [3,7; 9,3] 48 (54,5)	89	22,1 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	2,01 [1,25; 3,22]; 0,003 AD: -19,7 Monate
Obstipation	88	n. e. [22,1; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [5,6; n. e.] 26 (29,2)	0,62 [0,35; 1,11]; 0,102
Diarrhö	88	7,4 [3,7; 11,1] 43 (48,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,7)	3,96 [2,13; 7,35]; < 0,001 AD: n.b.
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz	88	13,1 [7,4; 30,4] 39 (44,3)	89	11,2 [5,6; 25,3] 35 (39,3)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,700
Schmerzintensität	Keine verwertbaren Daten				
Beeinträchtigung durch Schmerz	Keine verwertbaren Daten				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	88	22,1 [5,6; n. e.] 36 (40,9)	89	22,3 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	1,24 [0,75; 2,04]; 0,418

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen)					
globaler Gesundheitsstatus	88	9,2 [3,9; 22,2] 44 (50,0)	89	7,5 [5,6; 24,9] 34 (38,2)	1,07 [0,68; 1,68]; 0,786
körperliche Funktion	88	n. e. [33,1; n. e.] 19 (21,6)	89	n. e. [19,3; n. e.] 21 (23,6)	0,78 [0,42; 1,45]; 0,434
Rollenfunktion	88	11,0 [5,6; 20,4] 40 (45,5)	89	13,1 [5,6; 24,8] 38 (42,7)	1,00 [0,63; 1,56]; 0,972
emotionale Funktion	88	11,1 [5,6; 33,1] 36 (40,9)	89	26,9 [9,3; n. e.] 26 (29,2)	1,30 [0,78; 2,18]; 0,315
kognitive Funktion	88	5,6 [3,8; 27,6] 45 (51,1)	89	12,9 [3,7; 19,6] 36 (40,4)	1,10 [0,70; 1,71]; 0,672
soziale Funktion	88	5,6 [3,7; 19,3] 47 (53,4)	89	16,5 [7,4; n. e.] 27 (30,3)	1,89 [1,17; 3,05]; 0,009 AD: -9,9 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	88	0,3 [0,2; 0,3] 88 (100)	89	0,5 [0,4; 0,9] 82 (92,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	88	38,6 [17,0; n. b.] 32 (36,4)	89	n. e. [29,6; n. b.] 18 (20,2)	1,85 [1,04; 3,30]; 0,035 AD: n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	88	1,0 [0,6; 1,4] 71 (80,7)	89	n. e. [6,7; n. b.] 33 (37,1)	3,48 [2,30; 5,29]; < 0,001 AD: n.b.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^c					
	88	n. e. [22,7; n. b.] 25 (28,4)	89	n. e. [30,7; n. b.] 6 (6,7)	4,62 [1,89; 11,26]; < 0,001 AD: n.b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (40,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	45,00 [6,17; 328,46]; < 0,001 AD: n.b.
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n.b.
Geschmacksstörung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (17,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,4)	5,14 [1,49; 17,78]; 0,004 AD: n.b.
Alopezie (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (22,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (4,6)	4,65 [1,58; 13,63]; 0,002 AD: n.b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	88	0,4 [0,3; 0,7] 76 (86,4)	89	13,2 [5,7; 32,2] 40 (44,9)	3,17 [2,14; 4,71]; < 0,001 AD: -12,8 Monate
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,2)	7,61 [1,73; 33,53]; 0,002 AD: n.b.
Ödem peripher (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (13,6)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	10,96 [1,42; 84,80]; 0,004 AD: n.b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (9,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,007 AD: n.b.
Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,7)	0,16 [0,02; 1,30]; 0,048 AD: n.b.
Hypertonie (PT, schwere UEs)	88	n. e. [0,9; n. e.] 7 (8,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	7,14 [0,88; 58,22]; 0,032 AD: n.b.
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032 AD: n.b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	88	22,3 [4,2; n. e.] 42 (47,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (7,9)	7,61 [3,41; 16,98]; < 0,001 AD: n.b.
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. ^b Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.					

° Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↓↓	Vorteil für die Funktionsskala Dyspnoe. Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/ Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in der Skala soziale Funktion
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SOLAR-1: Apelisib plus Fulvestrant vs. Placebo plus Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmig

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 23.04.2020

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Mortalität

Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben /-Mortalität					
	79	37,2 [25,6; 43,8] 44 (55,7)	82	31,2 [25,9; 43,2] 44 (53,7)	0,93 [0,61; 1,43]; 0,752

Morbidität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben^b					
	79	10,9 [5,59; 14,55] 61 (77,2)	82	3,7 [3,58; 7,36] 72 (87,8)	0,63 [0,45; 0,89]; 0,010 AD: +7,2 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)					
Fatigue	79	7,4 [5,6; 16,6] 35 (44,3)	82	n. e. [11,1; n. e.] 21 (25,6)	1,71 [0,98; 2,96]; 0,054 AD: n.b.
Übelkeit und Erbrechen	79	7,4 [4,7; 11,2] 40 (50,6)	82	12,9 [9,2; n. e.] 23 (28,0)	1,89 [1,12; 3,18]; 0,016 AD: -5,5 Monate
Schmerzen	79	9,2 [5,5; 12,9] 37 (46,8)	82	6,5 [3,7; 14,7] 35 (42,7)	0,79 [0,49; 1,28]; 0,330
Dyspnoe	79	22,6 [12,9; n. e.] 19 (24,1)	82	9,2 [3,8; 13,0] 33 (40,2)	0,39 [0,22; 0,70]; 0,001 AD: +13,4 Monate
Schlaflosigkeit	79	6,5 [3,7; 11,1] 38 (48,1)	82	n. e. [5,6; n. e.] 25 (30,5)	1,39 [0,83; 2,33]; 0,203
Appetitverlust	79	4,0 [1,9; 19,4] 39 (49,4)	82	13,9 [7,4; 22,1] 28 (34,1)	1,67 [1,02; 2,73]; 0,045 AD: -9,9 Monate
Obstipation	79	28,6 [11,0; n. e.] 21 (26,6)	82	9,3 [7,4; 19,9] 29 (35,4)	0,61 [0,34; 1,08]; 0,092
Diarrhö	79	5,6 [3,7; 9,2] 40 (50,6)	82	n. e. [14,8; n. e.] 16 (19,5)	2,86 [1,59; 5,12]; < 0,001 AD: n.b.
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz	79	12,9 [7,4; 28,6] 29 (36,7)	82	9,2 [3,9; 14,8] 32 (39,0)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,089
Schmerzintensität	Keine verwertbaren Daten				
Beeinträchtigung durch Schmerz	Keine verwertbaren Daten				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	79	14,3 [5,7; n. e.] 28 (35,4)	82	22,1 [9,4; n. e.] 22 (26,8)	1,06 [0,60; 1,89]; 0,839

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen)					
globaler Gesundheitsstatus	79	5,6 [3,7; 11,1] 40 (50,6)	82	9,2 [4,2; n. e.] 27 (32,9)	1,43 [0,87; 2,34]; 0,145
körperliche Funktion	79	n. e. [28,6; n. e.] 19 (24,1)	82	n. e. [11,1; n. e.] 17 (20,7)	1,01 [0,51; 1,98]; 0,990
Rollenfunktion	79	5,6 [2,0; 9,3] 37 (46,8)	82	5,6 [3,7; 11,4] 38 (46,3)	1,07 [0,68; 1,69]; 0,827
emotionale Funktion	79	12,8 [5,5; n. e.] 29 (36,7)	82	11,1 [7,5; 17,1] 27 (32,9)	1,01 [0,60; 1,71]; 0,965
kognitive Funktion	79	7,4 [5,6; 14,8] 33 (41,8)	82	11,1 [3,7; n. e.] 30 (36,6)	1,21 [0,73; 2,00]; 0,450
soziale Funktion	79	4,7 [3,7; 12,9] 38 (48,1)	82	14,8 [7,4; 22,1] 26 (31,7)	1,77 [1,07; 2,92]; 0,027 AD: - 10,1 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	79	0,2 [0,1; 0,3] 78 (98,7)	81	0,4 [0,3; 0,5] 72 (88,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	79	25,5 [8,2; 40,0] 34 (43,0)	81	21,6 [20,1; n. b.] 15 (18,5)	2,22 [1,19; 4,11]; 0,010 AD: +3,9 Monate

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	79	0,7 [0,5; 1,4] 67 (84,8)	81	n. e. [11,7; n. b.] 25 (30,9)	5,23 [3,24; 8,43]; < 0,001 AD: n.b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	79	40,7 [21,2; n. b.] 21 (26,6)	81	n. e. [25,0; n. b.] 4 (4,9)	5,37 [1,83; 15,74]; < 0,001 AD: n.b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (35,4)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n.b.
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (24,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n.b.
Alopezie (PT, UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (20,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,2)	17,39 [2,30; 131,33]; < 0,001 AD: n.b.
Pruritus (PT, UEs)	79	n. e. [18,9; n. e.] 18 (22,8)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,7)	6,09 [1,78; 20,85]; 0,001 AD: n.b.
Gastro-intestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	79	0,3 [0,2; 0,4] 69 (87,3)	81	5,4 [2,3; 17,8] 44 (54,3)	3,30 [2,20; 4,97]; < 0,001 AD: -5,1 Monate
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	79	n. e. [31,0; n. e.] 14 (17,7)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,5)	7,61 [1,73; 33,55]; 0,002 AD: n.b.
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (29,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n.b.
Stomatitis (PT, SUEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,048 AD: n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, SUEs)	79	n. e. [39,5; n. e.] 6 (7,6)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,033 AD: n.b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,029 AD: n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	79	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,014 AD: n.b.

(SOC, schwere UEs)					
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (32,9)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (13,6)	2,50 [1,23; 5,08]; 0,009 AD: n.b.
Hypokaliämie (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032 AD: n.b.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>^b Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>^c Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden

und

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden

ca. 1 835 – 16 675 Patientinnen

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte

ca. 10 – 250 Patienten

b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

ca. 475 – 4 395 Patientinnen

b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

ca. 2 – 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Piqray (Wirkstoff: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. November 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen, die Piqray verschreiben, enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit der unter Alpelisib potenziell auftretenden schweren Hyperglykämie einschließlich einer Ketoazidose.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden

und

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78.481,52 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	86.900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>	
Ribociclib	29.711,33 €
nicht-steroidale Aromatasehemmer	169,27 € - 189,22 €
Gesamt:	29.880,60 € - 29.900,55 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29.711,33 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	38.130,74 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Anastrozol	189,22 €
Letrozol	169,27 €
Fulvestrant	7.818,03 €
Tamoxifen	71,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78.481,52 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	86.900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	
- Tamoxifen ^a	71,32 €
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78.481,52 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	86.900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	29.792,95 €
Fulvestrant	7.818,03 €
Gesamt:	37.610,98 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29.711,33 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	38.130,74 €
Tamoxifen	71,32 €
Anastrozol	189,22 €
Fulvestrant	7.818,03 €
Letrozol	169,27 €
Exemestan	424,50 €
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>	
Everolimus	16.600,44 €
Exemestan	424,50 €
Gesamt:	17.024,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78.481,52 €
Fulvestrant	8.419,41 €
Gesamt:	86.900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	
- Tamoxifen ^a	71,32 €
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt