

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alpelisib (Piqray®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B (PKB)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI-SF	Brief Pain Index – Short Form
BYL719	Alpelisib
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire
EU	Europäische Union
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
n.e.	nicht erreicht
n.i.	nicht sinnvoll interpretierbar
n.i.A	n.i., da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm
n.i.P	n.i., da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
VAS	Visuelle Analogskala
z. B.	Zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alpelisib
Handelsname:	Piqray®
ATC-Code:	L01XX65

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Mit Alpelisib (BYL719, Piqray®), einem oralen, alpha-spezifischen Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor, steht ein neuartiger Therapieansatz zur Verfügung, durch den eine endokrine Resistenz bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation überwunden werden kann. Eine Ursache für die endokrine Resistenz liegt in der Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Regulationswegs, der in nahezu allen Tumoren gestört ist. Regulierungsstörungen sind assoziiert mit Tumorprogression, endokriner Resistenz sowie ungünstiger Krankheitsprognose und bestimmen wesentlich die Progression des Mammakarzinoms. Eine vermehrte Aktivität von PI3K und somit des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs kann durch eine Mutation im Gen PIK3CA entstehen, das für die katalytische Untereinheit der alpha-Isoform der Kinase PI3K kodiert. Etwa 38 % der HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinome bei postmenopausalen Frauen weisen aktivierende PIK3CA-Mutationen auf. Alpelisib blockiert selektiv die alpha-Untereinheit der Kinase PI3K.

Alpelisib wird mit Fulvestrant kombiniert. Fulvestrant antagonisiert kompetitiv den Östrogenrezeptor. Die trophischen Wirkungen der Östrogene werden durch Fulvestrant blockiert, ohne dass es zu einer partiell agonistischen, d. h. östrogenartigen Aktivität kommt. Die Kombination von Alpelisib und Fulvestrant führt zu einer höheren Antitumorwirkung als bei der jeweiligen Monotherapie.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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 (siehe Abschnitt 5.1).	27.07.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen <i>oder</i> - Anastrozol <i>oder</i> - <u>Fulvestrant</u>; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c <i>oder</i> - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung <i>oder</i> - Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung <i>oder</i> - Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 28. März 2019 statt (Beratungsanforderung 2019-B-010). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Alpelisib wurde dabei vom G-BA, wie in Tabelle 1-6 dargestellt, festgelegt. Das zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs angestrebte – und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mitgeteilte – Anwendungsgebiet lautete leicht abweichend zum zugelassenen Anwendungsgebiet: „Alpelisib 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, PIK3CA-mutierten, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer endokrin-basierten Therapie.“ Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus keine Konsequenzen, da das Anwendungsgebiet von Alpelisib auf das Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) eingegrenzt wurde. Mit der Wahl von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung folgt Novartis der vom G-BA im Beratungsgespräch am 28. März 2019 getroffenen Festlegung.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit Progression unter oder nach einer endokrinen Aromatasehemmer-Therapie untersucht wurden.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse zu postmenopausalen Frauen und Männern mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation auf Basis des zweiten Datenschnitts vom 30. September 2019 und des hinsichtlich Gesamtüberleben aussagekräftigeren dritten Datenschnitts vom 23. April 2020 wie folgt zusammenfassen, wobei die Auswertungen zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit aufgrund der im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm längeren Beobachtungszeiten auf Basis von Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden:

Gesamtüberleben (OS)

Der finale dritte Datenschnitt zur Studie SOLAR-1 wurde nach 87 Sterbefällen (51,5 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (n = 169) und 94 Sterbefällen (54,7 %) im Vergleichsarm (n = 172) durchgeführt. Bei einer Reduktion des Sterberisikos um 14 % wurde keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht (HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 7,9 Monate verlängert (39,3 vs. 31,4 Monate).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Beim primären Studienendpunkt „progressionsfreies Überleben“ ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie durch eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002).

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKrankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie SOLAR-1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. In der Gesamtpopulation wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Bei der Krankheitssymptomatik liegen bewertungsrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Baseline-ECOG-Performance Status (PS) vor. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1, der auf eine stärker ausgeprägte Tumorsymptomatik hinweist, wurden unter Alpelisib + Fulvestrant gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verbesserungen bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74]; $p = 0,005$), EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (HR nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm; $p = 0,024$), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; $p = 0,007$) und BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; $p = 0,043$) festgestellt.

Gesundheitszustand

Die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich bewertungsrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS: Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant durch gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verzögerte Zeiten bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99]; $p = 0,043$) und der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83]; $p = 0,009$).

Verträglichkeit

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR: 2,57 [2,01; 3,27]; $p < 0,001$), schwerer unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (HR: 4,03 [2,95; 5,49]; $p < 0,001$), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (HR: 1,96 [1,19; 2,98]; $p < 0,001$) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (HR: 4,89 [2,46; 9,71]; $p < 0,001$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib. Diese Unterschiede waren zum einen maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien bedingt. Diese sind mit Standardmaßnahmen in der Regel oral therapierbar und verursachen als Laborbefunde bei den Patientinnen bei rechtzeitiger Therapie keine Beschwerden. Zum anderen traten häufig Hautreaktionen (Exanthem/Hautausschlag) und gastrointestinale Ereignisse auf. Auch diese sind in der Regel transient und gut behandelbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Nebenwirkungen von Alpelisib lassen sich durch ein entsprechendes Monitoring, therapeutische Maßnahmen und/oder Dosisreduktionen/-unterbrechungen gut kontrollieren. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient, gut behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zu signifikanten Verbesserungen bei vier Parametern zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen, EORTC QLQ-C30 Dyspnoe, EORTC QLQ-C30 Obstipation, BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch unerwünschte Ereignisse nicht beeinträchtigt und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 in den Skalen zur körperlichen Funktion und zur Rollenfunktion signifikant verbessert.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs bei Fortschreiten der Erkrankung nach oder unter einer Aromatasehemmer-Therapie evaluiert wurden.

Wie ausführlich im Modul 4 A (s. Abschnitt 4.4.1) dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe Ib, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte insgesamt als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Monotherapie mit Fulvestrant, wie folgt (Tabelle 1-8):

Mortalität

In der Nutzenkategorie Mortalität wurden beim zweiten und beim dritten Datenschnitt in der Gesamtpopulation keine Signifikanzen zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant erreicht (Reduktion des Sterberisikos um 23 %; HR: 0,77 [0,56; 1,06]; p = 0,11 bzw. um 14 %; HR: 0,86 [0,64; 1,15], p = 0,30). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 9,4 bzw. 7,9 Monate verlängert (40,6 vs. 31,2 Monate bzw. 39,3 vs. 31,4 Monate). Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Alpelisib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „**Mortalität**“ nicht belegt.

Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der SOLAR-1-Studie und als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit dieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft. In den Bewertungsverfahren zu Ribociclib haben IQWiG und G-BA unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese maßgeblich durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

veränderte Laborwerte bestimmt waren und somit die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis gemäß Leitlinienempfehlungen so gut wie immer zu einem Therapieabbruch führt, als bewertungsrelevant angesehen werden.

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich zudem aus den folgenden Zusammenhängen:

- Das PFS ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. So stufen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als zweitwichtigstes Behandlungsergebnis nach dem Gesamtüberleben ein. Bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression kann zu Ängsten und Depressionen führen. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Patientinnen mit Erkrankungsprogression haben im Vergleich zu Patientinnen ohne Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität. Die Befragung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem verlängerten PFS und einer besseren Lebensqualität.
- Durch die mit der Bildgebung festgestellte Progression verliert die Patientin eine der wenigen (endokrin-basierten) Behandlungsoptionen. Mit jeder Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine nachfolgende antineoplastische Therapie eingeleitet werden kann. Zudem nimmt die mediane Behandlungsdauer von Therapielinie zu Therapielinie ab, was als Zeichen für eine nachlassende Wirksamkeit gewertet werden kann.

In der SOLAR-1-Studie war das mediane PFS um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant verlängert. Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos für Tod oder Progression zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant um 36 % (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Für die weiteren Morbiditäts-Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand) ergaben sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, da bei vielen Patientinnen aufgrund der fehlenden oder nur schwach ausgeprägten Symptomatik keine Verbesserungen zu erzielen waren. Dagegen waren bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 signifikante Vorteile für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei Parametern zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Dyspnoe und Obstipation sowie BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index) festzustellen. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Nutzenkategorie „**Morbidität**“ für die Gesamtpopulation ein **beträchtlicher Zusatznutzen** und für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 ein **erheblicher Zusatznutzen** von Alpelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierGesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den Lebensqualitätsparametern waren in der Gesamtpopulation bzgl. der Zeiten bis zum Auftreten einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als nicht belegt einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der SOLAR-1-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Alpelisib-Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau wie unter der Fulvestrant-Monotherapie gehalten wird und somit Vorteile der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ nicht mit Einbußen bei der Lebensqualität einhergehen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99], $p = 0,043$) und bei der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,009$) ein Effekt nachweisbar. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich für Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 in der Nutzenkategorie „**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile für Alpelisib + Fulvestrant. Diese waren maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien, gastrointestinale Störungen und Exantheme/Hautausschläge bedingt, bei denen mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen jeweils Reduktionen von Häufigkeit und Schwere erreicht werden können. Die unerwünschten Ereignisse führten im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient sowie gut behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Fazit

Der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ergibt sich aus der Verzögerung der Krankheitsprogression. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass die Nebenwirkungen von Alpelisib + Fulvestrant nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesamtschau verbleiben somit überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie damit für die Gesamtpopulation im Indikationsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen. Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant darüber hinaus durch signifikante Vorteile gegenüber Fulvestrant bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei hier der Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 und 3. Datenschnitt 23. April 2020)		
Gesamtüberleben (OS)	Gesamtpopulation: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 40,6 vs. 31,2 HR: 0,77 [0,56; 1,06]; p = 0,11 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 39,3 vs. 31,4 HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,6 vs. 25,2 HR: 0,73 [0,44; 1,22]; p = 0,226 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,7 vs. 25,2 HR: 0,77 [0,47; 1,23]; p = 0,271	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 11,0 vs. 5,7 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 9,2 vs. 3,7 HR: 0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,6 vs. 25,0 HR: 1,04 [0,71; 1,52]; p = 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 12,9 HR: 0,60 [0,31; 1,16]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,83 [0,12; 5,94]; p = 0,855	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e.	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,488	
Schmerzen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,2 vs. n.e. HR: 0,83 [0,53; 1,31]; p = 0,427	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 9,2 HR: 0,34 [0,15; 0,74]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Dyspnoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,37 [0,10; 1,44]; p = 0,135	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,39; 1,54]; p = 0,439	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,25; 2,14]; p = 0,571	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,01 [0,45; 2,30]; p = 0,975	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,77 [0,18; 3,31]; p = 0,724	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,49 [0,18; 1,33]; p = 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Diarrhoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,15; 17,92]; p = 0,692	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1:	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,177	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,08 [0,68; 1,70]; p = 0,735	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 14,8 HR: 0,65 [0,29; 1,45]; p = 0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Schweregrad-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,00 [0,68; 1,49]; p = 0,966	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 9,2 HR: 0,51 [0,26; 1,01]; p = 0,050	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Interferenz-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,90 [0,60; 1,37]; p = 0,639	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 11,2 HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung[§] 7 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 18,4 HR: 0,93 [0,65; 1,34]; p = 0,671	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 17,3 vs. 14,8 HR: 1,07 [0,55; 2,11]; p = 0,864	Zusatznutzen nicht belegt
10 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,1 vs. 22,1 HR: 0,82 [0,56; 1,19]; p = 0,268	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 14,8 HR: 0,87 [0,43; 1,76]; p = 0,694	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^{§§} Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 19,4 vs. 20,0 HR: 1,04 [0,74; 1,48]; p = 0,839	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 11,5 HR: 0,68 [0,36; 1,31]; p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 24,9 HR: 0,77 [0,52; 1,13]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 7,5 HR: 0,51 [0,26; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Rollenfunktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 22,1 vs. 25,0 HR: 0,84 [0,58; 1,22]; p = 0,360	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 3,7 HR: 0,44 [0,23; 0,83]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. 26,9 HR: 0,99 [0,68; 1,44]; p = 0,943	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 12,0 HR: 0,54 [0,27; 1,05]; p = 0,059	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 31,9 vs. 25,6 HR: 0,83 [0,56; 1,24]; p = 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 33,1 vs. 14,3 HR: 0,61 [0,30; 1,28]; p = 0,191	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 30,4 HR: 1,15 [0,77; 1,71]; p = 0,517	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 14,8 HR: 0,59 [0,28; 1,26]; p = 0,162	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 4,03 [2,95; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,54 [2,13; 5,87]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 1,96 [1,29; 2,98]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,12 [1,02; 4,43]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,89 [2,46; 9,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,70 [1,20; 11,39]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Hyperglykämie	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,96 [6,57; 18,29]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,5 vs. n.e. HR: 11,91 [4,98; 28,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 9,84 [5,71; 16,96]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 3,8 vs. n.e. HR: 21,25 [5,03; 89,89]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,081	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: nicht berechnet (kein Ereignis)	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 4,16 [1,82; 9,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,42 [0,69; 16,99]; p = 0,109	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,73 [0,16; 19,15]; p = 0,651	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,363	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,86; 5,50]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,13 [1,78; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Pankreatitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,97 [0,46; 2,04]; p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,12; 2,17]; p = 0,357	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,39 [0,97; 19,88]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens[‡]
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,03; 11,34]; p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>† Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung. Abbrüche der Studienmedikationen wegen unerwünschter Ereignisse: Alpelisib + Fulvestrant-Arm 26,0 % Alpelisib und 3,6 % Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant-Arm 5,8 % Placebo und 1,8 % Fulvestrant.</p> <p>‡ Überwiegend nicht-schwere Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 1/2). CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse lagen bei 4 von 11 Kieferosteonekrosen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vor (kein signifikanter Unterschied versus Placebo + Fulvestrant: p = 0,067). Alle 11 Osteonekrosen des Kiefers traten bei Patientinnen auf, die mit Bisphosphonaten oder Denosumab vor/nach Einleitung der Alpelisib-Therapie behandelt worden waren. Daher wurde in die Fachinformation u. a. ein Passus aufgenommen, wonach Vorsicht geboten ist, wenn Alpelisib und Bisphosphonate oder Denosumab entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm; n.i.P, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Mammakarzinom (ICD-10 C50) ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor. Derzeit wird in Deutschland bei rund 70.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt. Der Anteil der Männer im Gesamtkollektiv aller Brustkrebspatienten beträgt lediglich 1 %.

Alpelisib kommt in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, PIK3CA-mutierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) zum Einsatz. Die endokrine Monotherapie kann entweder im (neo-)adjuvanten oder im nicht-kurativen Therapiesetting durchgeführt worden sein. Für alle Patienten und Patientinnen der Zielpopulation ist eine systemische antineoplastische Therapie indiziert. Der G-BA geht davon aus, dass das hier vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen umfasst, für die eine (ggf. weitere) endokrine Therapie angezeigt ist und „keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht“. Die Situation dieser Patientinnen ist daher einerseits von der Situation von Patientinnen mit primär operablem Brustkrebs zu unterscheiden und andererseits von einer Situation, bei der aufgrund der Aggressivität des Tumors oder einer ungünstigen Metastasenlokalisation ein hoher Remissionsdruck vorliegt, so dass die Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption indiziert ist.

PIK3CA ist ein Gen, in dem bei der individuellen Tumorentstehung Mutationen auftreten können. Bei ca. 38 % der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium lässt sich eine PIK3CA-Mutation im Tumorgewebe, in zirkulierenden Tumorzellen und/oder im Blutplasma nachweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das HR-positive/HER2-negative Mammakarzinom ist im fortgeschrittenen Stadium in der Regel unheilbar. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Mammakarzinom bei Beginn der palliativen Erstlinientherapie nur rund 34 – 44 Monate. Zugleich ist Brustkrebs im späten Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert. Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Frauen und Männer mit fortgeschrittenem Brustkrebs sprechen entweder nicht oder nur schlecht auf eine initiale endokrine Therapie an oder entwickeln bei anfangs gutem Therapieansprechen im Verlauf der Behandlung nahezu ausnahmslos eine Resistenz auf die zunächst durchgeführte Therapie. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe sowohl durch eine primäre als auch durch die erworbene Resistenz limitiert. Eine PIK3CA-Mutation wurde mit Mechanismen zur Therapieresistenz in Verbindung gebracht. Eine Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung und den Verlust von bestimmten therapeutischen Optionen. Keine der bisher verfügbaren Therapien wirkt zielgerichtet auf das Tumorstadium, welches durch eine PIK3CA-Mutation ausgelöst bzw. unterstützt wird. Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eröffnet daher als erste speziell für Patientinnen mit PIK3CA-Mutation zugelassene zielgerichtete Therapie bei Brustkrebs die Möglichkeit, nach einer Progression das Ansprechen auf die nachfolgende endokrin-basierte Therapie zu verbessern und Zeit bis zu dem erneuten Fortschreiten der Erkrankung und dem Eintreten bzw. der Zunahme von belastenden Krankheitssymptomen zu gewinnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	1.542 – 3.642
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	<u>Gesamtpopulation:</u> Beträchtlich <u>Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1:</u> Erheblich	1.542 – 3.642
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	85.831,36 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)	Fulvestrant	Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	9.632,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Piqray® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Alpelisib (2 Filmtabletten zu 150 mg) einmal täglich, die kontinuierlich eingenommen wird. Piqray® sollte zusammen mit Fulvestrant verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg intramuskulär an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder keine inakzeptable Toxizität auftritt. Dosisanpassungen können erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern. Es werden höchstens zwei Dosisreduktionen empfohlen. Danach sollte die Therapie mit Piqray® dauerhaft abgebrochen werden. Tabellen in der Fachinformation zu Piqray® beinhalten spezielle Empfehlungen zur Unterbrechung und Anpassung der Dosis oder zur Beendigung der Therapie mit Piqray® bei Nebenwirkungen sowie für die Behandlung der speziellen Nebenwirkungen Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhoe.

Alpelisib ist ein Substrat für BCRP *in vitro*. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Inhibitoren von BCRP (z. B. Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol) Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Toxizitäten wird empfohlen. Auf der Basis der Ergebnisse der metabolischen Induktions- und Inhibitionsstudien *in vitro* kann Alpelisib die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel induzieren, die von CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4 abgebaut werden, und die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel hemmen, die von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 abgebaut werden (zeitabhängige Hemmung), sofern *in vivo* ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn Piqray® zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst (z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib). Bei der gleichzeitigen Gabe von CYP2C9-Substraten, von CYP2B6-sensitiven Substraten (z. B. Bupropion) oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite und Piqray® ist jeweils Vorsicht geboten. Piqray® hat das Potenzial, die Aktivitäten von OAT3-Transportern und Darm-BCRP und P-gp zu hemmen. Piqray® sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Piqray® die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und insbesondere ≥ 85 Jahren liegen nur begrenzt Daten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Piqray[®] vorliegen.

Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Piqray[®] hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung zu Ermüdungserscheinungen oder verschwommenem Sehen kommt.

Maßnahmen zur Risikominimierung sind hinsichtlich Hyperglykämien, Pneumonitis, schwere kutane Reaktionen und Osteonekrosen des Kiefers vorgesehen.