

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Dezember 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Alpelisib
(Kombination mit Fulvestrant)**

veröffentlicht am 1. Dezember 2020

Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574

IQWiG Bericht Nr. 1002

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Alpelisib (Piqray®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Alpelisib (Piqray®) in Kombination mit Fulvestrant ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim metastasierten Mammakarzinom. Alpelisib ist zugelassen zur Therapie von postmenopausalen Patientinnen und von männlichen Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation und nach Versagen der antihormonellen Therapie. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Postmenopausale Patientinnen nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant, oder Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder Tamoxifen	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt
Männliche Patienten nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	-	nicht belegt	-
Postmenopausale Patientinnen nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt
Männliche Patienten nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung von Subgruppen auf der Basis des Krankheitsprogresses nach endokriner Therapie in der (neo-)adjuvanten (A) und der metastasierten Situation (B) ist biologisch und therapeutisch nur schlecht begründbar. Von größerer Relevanz sind die Zeit bis zum Eintritt der Refraktärität und Mechanismen der endokrinen Resistenz.

- In die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die neueren Daten noch nicht eingeflossen. Korrekt wäre hier „CDK4/6-Inhibitoren“ anstelle einer ausschließlichen Begrenzung auf Ribociclib. Das hat allerdings keinen Einfluss auf diese Nutzenbewertung, da im Kontrollarm keine CDK4/6-Inhibitoren eingesetzt wurden.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Fulvestrant + Alpelisib vs Fulvestrant ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SOLAR-1.
- Die Kombination von Fulvestrant + Alpelisib führte gegenüber Fulvestrant zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Alpelisib-Arm viel höher als im Kontroll-Arm, an erster Stelle steht eine Hyperglykämie. Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sind häufig.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Alpelisib ist das erste Arzneimittel aus der neuen Substanzklasse der PIK3CA-Inhibitoren. Es erweitert das Spektrum der gezielten Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom im Progress unter Aromatasehemmern. Das Nebenwirkungsspektrum macht eine engmaschige Überwachung der Patientinnen und Patienten erforderlich. Der rasche Wirkungseintritt erlaubt eine kurzfristige Beurteilung des Therapieansprechens.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].

3. Stand des Wissens

Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 als Monotherapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Alpelisib) zur Verfügung. Sie verlängern die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit, verhindern aber erneute Rezidive nicht.

Etwa 40% der Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- Mammakarzinom haben aktivierende Mutationen im Gen der Phosphatidylinositol-3-Kinase (*PIK3CA*-Gen). Die Hemmung dieser überaktivierten Kinase wird seit mehreren Jahren als mögliche, gezielte Therapie evaluiert [5], hatte aber bisher nicht zu einer Zulassung geführt.

Ergebnisse randomisierter Studien mit PIK3CA-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: PIK3CA Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
SOLAR-1 [6, 7],	Zweitlinie, nach AI	Fulvestrant	Fulvestrant + Alpelisib	341	13,4 vs 27,2 p < 0,001	5,7 vs 11,0 0,64 p = 0,0002	31,4 vs 39,3 0,86 p = 0,15
SANDPIPER [8]	ab Zweitlinie, nach AI	Fulvestrant	Fulvestrant + Taselisib	516	11,9 vs 28,0 p = 0,002	5,4 vs 7,4 0,70 p = 0,0037	

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Alpelisib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat 4 Subgruppen gebildet, differenziert nach Eintritt der Krankheitsprogression ((neo-)adjuvant vs fortgeschritten) und nach Geschlecht. Die Differenzierung der Refraktärität nach dem Zeitpunkt der antihormonellen Therapie wurde schon mehrfach in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu den CDK4/6-Inhibitoren kritisiert. Eine prognostische ungünstige Gruppe sind Patientinnen mit frühem Rezidiv unter endokriner Therapie oder primärer Resistenz in der metastasierten Situation. Diese Population könnte als solche benannt werden.

Die Wahl von Fulvestrant als ZVT entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien.

In die Zulassungsstudie wurden Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren aufgenommen. Die in der ZVT aufgenommen Arzneimittel Anastrozol und Letrozol sind in dieser Situation nur eine theoretische Option.

Der G-BA hat erstmals in dieser Indikation eine eigene Subgruppen für Männer gebildet. Er folgt damit der EMA, die die Zulassung ausdrücklich auch für Männer ausgesprochen hat. Allerdings wurde nur ein Mann in die Zulassungsstudie aufgenommen. Wir hatten in einer frühen Schrift zur Bildung von Subgruppen darauf hingewiesen, dass diese nur bei zahlenmäßig relevanten Patientenpopulationen sinnvoll ist [8]. Diese Bedingung ist hier nicht erfüllt.

Auch die Selektion von Ribociclib als einzigem CDK4/6-Inhibitor in der ZVT entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens. Derzeit liegt keine Evidenz für signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren vor, aber in der Verträglichkeit. Patientengerecht ist eine mögliche Auswahl zwischen den CDK4/6-Inhibitoren nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SOLAR-1 zum Vergleich von Fulvestrant + Alpelisib vs Fulvestrant. Letzeter Datenschnitt war der 23. 4. 2020.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der letzte Datenschnitt zeigt eine numerische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Median von 6 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

In einer aktuellen Publikation wurde die Population der 170 Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen separat ausgewertet [7]. Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Alpelisib (HR 0,68; Median 14,4 Monate).

Die Ansprechrate wurde durch Alpelisib verdoppelt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Alpelisib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einem medianen Unterschied von 5,3 Monaten.

Die Ansprechrate wurde durch Alpelisib mehr als verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in SOLAR-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, der BPI-SF (Brief Pain Index – Short Form) und EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigt sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Signifikant verlängert wurde die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Das ist für viele Patientinnen und Patienten ein relevanter Faktor.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Zulassungsstudie nahm auch Patientinnen und Patienten ohne Nachweis einer PIK3CA-Mutation auf. Dadurch steht für die Bewertung der Nebenwirkungen ein Kollektiv von 571 Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Alpelisib- als im Kontroll-Arm auf, **76,0 vs 35,5%**. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Hyperglykämie (36,6%), Hautausschlag (9,7%), Diarrhoe (6,7%), Gewichtsverlust (3,9%), Fatigue (3,5%), Übelkeit (2,5%) und Stomatitis (2,5%). Therapieunterbrechungen waren bei 74% und Dosisreduktionen bei 63,9% der Patientinnen und Patienten erforderlich.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er nimmt die vom G-BA vorgegebene Subgruppenbildung auf. Mit der institutseigenen Methodik errechnet sich kein Zusatznutzen, auch weil Parameter wie Ansprechrate oder progressionsfreies Überleben weiterhin nicht abgebildet werden.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Alpelisib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 für Alpelisib: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Alpelisib ist das erste Arzneimittel aus der Substanzklasse der PIK3CA-Inhibitoren. In der klinischen Situation im Progress nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern führt die Kombination Fulvestrant + Alpelisib gegenüber Fulvestrant zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Eine aktuell publizierte Studie mit dem PIK3CA-Inhibitor Talasilib zeigte eine vergleichbare Steigerung der Remissionsrate und ebenfalls eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.

Die Nebenwirkungsraten der PIK3CA-Inhibitoren sind relativ hoch. Bei der empfohlenen Anfangsdosis von Alpelisib mit 300 mg / Tag waren bei mehr als zwei Drittel der Patientinnen und Patienten Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich. Zu diskutieren sind:

Positionierung von Alpelisib im Therapiealgorithmus

Nach dem Studiendesign wurde Alpelisib nach Einsatz einer Monotherapie mit Aromatasehemmern eingesetzt. Das entspricht nicht mehr dem heutigen Standard. Hier wird die Kombination der anti-endokrinen Therapie mit einem der drei zugelassenen Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Alpelisib) empfohlen. Bei Progress unter einer Kombinationstherapie kann Fulvestrant jetzt als Mono- oder in Kombination mit Alpelisib eingesetzt werden. Alternative bei rasch progredienter Erkrankung ist der Einsatz von Zytostatika. Durch die Kombination von Alpelisib mit Fulvestrant kann die Zeit bis zum Einsatz der nächsten Chemotherapie verlängert werden.

Nebenwirkungsmanagement

Beim Nebenwirkungsmanagement ist insbesondere zu Therapiebeginn eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ist kurzfristig eine Dosiserhöhung bzw. Adjustierung der Antidiabetika erforderlich.

Einsatz von Alpelisib in spezifischen Subgruppen

Die Kombination von Alpelisib mit Fulvestrant verbessert die Therapieergebnisse nur in der Gruppe der Pat mit einer PIK3CA Mutation und entspricht somit einer zielgerichteten Therapie, für die ein Biomarker existiert.

Weitere Subgruppenanalysen zeigen eine überdurchschnittliche Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen mit signifikanter Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und bei Patientinnen und Patienten mit ECOG Status ≥ 1 mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Diese Beobachtungen können in die patientenindividuelle Entscheidung einbezogen werden.

Monitoring und qualitätssichernde Maßnahmen

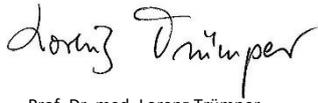
Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums ist zu Beginn der Therapie mit Alpelisib eine engmaschige Überwachung erforderlich. Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen, dass sich die antineoplastische Wirkung von Alpelisib schnell manifestiert. Entsprechend sollte nach spätestens 3 Monaten eine gezielte Diagnostik zur Überprüfung der onkologischen Zielparameter erfolgen, als Basis der Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung.

7. Literatur

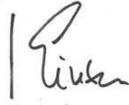
1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Verret B, Cortes J, Bachelot T et al.: Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. Ann Oncol 30 Suppl 10:x12-x20, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz381](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz381)
6. André F, Ciruelos EM, Rubovszky G et al.: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 380:1929-1940, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1813904](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904)
7. André F, Ciruelos EM, Juric D et al.: Alpelisib Plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results From SOLAR-1. Ann Oncol S0923-7534(20)43166-7, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011)
8. Dent S, Cortes J, Im YH et al.: Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. Ann Oncol S0923-7534(20)43124-2. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.10.596](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.596)
9. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand