

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alpelisib (Piqray®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B (PKB)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BYL719	Novartis interner Studiencode für Alpelisib
EMA	European Medicines Agency
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
FTA	Filmtabletten
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
HR	Hormonrezeptor
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
mTORC	mTOR-Komplex
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Progesteron-Rezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin Homologue
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer ^a (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht eingeführt	EU/1/20/1455/004	50 mg+200 mg	28 FTA (14 FTA 50 mg und 14 FTA 200 mg)
16020157	EU/1/20/1455/005	50 mg+200 mg	56 FTA (28 FTA 50 mg und 28 FTA 200 mg)
Nicht eingeführt	EU/1/20/1455/006	50 mg+200 mg	168 FTA (3x56 FTA mit jeweils 28 FTA 50 mg und 28 FTA 200 mg)
16020105	EU/1/20/1455/001	150 mg	28 FTA
16020111	EU/1/20/1455/002	150 mg	56 FTA
Nicht eingeführt	EU/1/20/1455/003	150 mg	168 (3x56) FTA
Nicht eingeführt	EU/1/20/1455/007	200 mg	14 FTA
16020134	EU/1/20/1455/008	200 mg	28 FTA
Nicht eingeführt	EU/1/20/1455/009	200 mg	84 (3x28) FTA
Abkürzungen: FTA = Filmtablette			
^a Es sind die Pharmazentralnummern der Packungen angegeben, die in Deutschland in den Markt gebracht werden.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alpelisib (Piqray[®]) ist ein oraler, alpha-spezifischer PI3K-Inhibitor und 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, fortgeschrittenen Mammakarzinom bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie zugelassen [1].

Mit der Entwicklung von Alpelisib (BYL719) steht ein neuartiger Therapieansatz zur Verfügung, der in der Lage ist, die im Zuge der Vortherapien entwickelte endokrine Resistenz durch die selektive Blockade der α -Untereinheit der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) zu überwinden.

Eine der Ursachen für endokrine Resistenz liegt in der Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Regulationswegs [2]. Seine aufeinanderfolgenden zentralen Moleküle PI3K, AKT (Protein Kinase B) und mTOR nehmen eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle von zellulären Prozessen der Aktivierung, der Proliferation, der Angiogenese und der Nährstoffaufnahme ein (s. Abbildung 2-1).

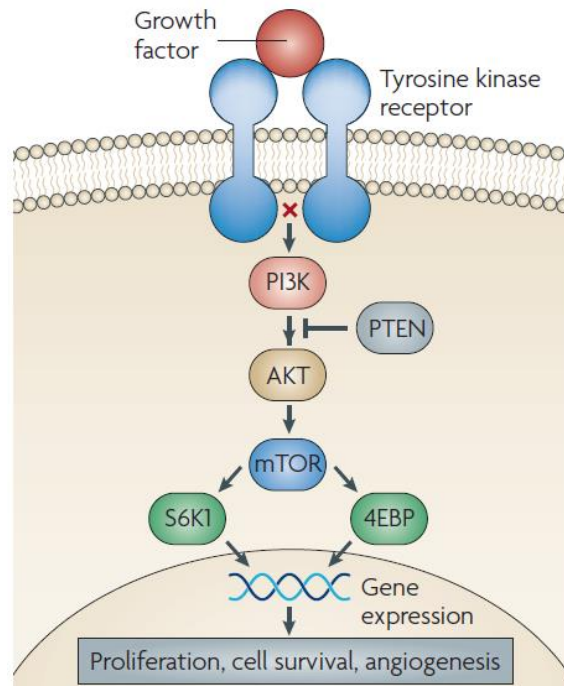


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs

Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ist in nahezu allen Tumoren gestört. Regulierungsstörungen sind assoziiert mit Tumorprogression, endokriner Resistenz sowie ungünstiger Krankheitsprognose [3-5] und bestimmen auch wesentlich die Progression des Mammakarzinoms [6]. Dieser Signalweg bildet damit einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt bei der Entwicklung von onkologischen Therapeutika [7, 8]. Eine gesteigerte Aktivität des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs kann unter anderem als Folge von Mutationen in den Genen seiner Schlüsselmoleküle, wie etwa PIK3CA begründet sein. PIK3CA kodiert für die katalytische Untereinheit der alpha-Isoform der Kinase PI3K [9]. Etwa 38 % der HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinome bei postmenopausalen Patientinnen weisen aktivierende Mutationen in dem Gen PIK3CA auf. Dadurch wird die intrinsische Kinaseaktivität der PI3K alpha gesteigert [10]. Auch die Resistenzentwicklung gegenüber mTOR-Inhibitoren wie Everolimus (Afinitor®) wird durch PIK3CA-Mutationen vermittelt [11, 12].

Alpelisib inhibiert ausschließlich die alpha-Isoform der PI3K, so dass weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur nicht alpha-selektiven PI3K-Inhibition auftreten [13, 14].

Alpelisib wird mit Fulvestrant kombiniert. Fulvestrant antagonisiert kompetitiv den Östrogenrezeptor, wobei die Affinität zu dem Rezeptor vergleichbar mit der Affinität von Östradiol ist. Die trophischen Wirkungen der Östrogene werden durch Fulvestrant blockiert, ohne dass es zu einer partiell agonistischen, d. h. östrogenartigen Aktivität kommt [15]. Die Kombination von Alpelisib und Fulvestrant führte in Xenotransplantationsmodellen mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PIK3CA-mutierten Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien zu einer höheren Antitumorwirkung als bei der jeweiligen Monotherapie [16].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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)	nein	Erstzulassung: 27.07.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation zu Alpelisib (Piqray®) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation zu Alpelisib (Piqray®) entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus wurden der Fachinformation zu Alpelisib (Piqray®) entnommen [1]. Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer bibliographischen Recherche in der Datenbank Medline und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Piqray®. Stand: Juli 2020.
2. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):721-47.
3. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):224.
4. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:111-23.
5. Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7564-9.
6. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3803-15.
7. Holmes D. PI3K pathway inhibitors approach junction. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(8):563-4.
8. Hassan B, Akcakanat A, Holder AM, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3-kinase/Akt/mTOR signaling pathway. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013;22(4):641-64.
9. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):7-24.
10. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 2008;68(15):6084-91.
11. Baselga J. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *Oncologist*. 2011;16 Suppl 1:12-9.
12. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006;441(7092):424-30.
13. Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, Schnell C, Reddy A, Liu M, et al. Characterization of the novel and specific PI3K α inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(5):1117-29.
14. Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Tabernero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(5):1021-31.
15. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020.
16. O'Brien N, Tong L, Ayala R, Issakhanian S, McDonald K, Hurvitz S, et al. Targeting PI3K overcomes in vivo resistance to everolimus in estrogen receptor (ER+) breast cancer. *Cancer Res*. 2013;73(24 Suppl):Abstract PD1-5.